

THESES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le titre d'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Daniel PILLON

Ingénieur E. C. I. L.

Licencié ès-Sciences

PREMIÈRE THÈSE

**" Contribution à l'étude des Relations
Structure-Activité dans la série
de l'Acide Alpha-Naphtylacétique "**

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

**Soutenues le 21 Avril 1951
devant la Commission d'examen**

MM. PRETTRE

Président

MENTZER

COLONGE

} Membres du Jury

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LYON

pour obtenir

le titre d'INGENIEUR-DOCTEUR

par

Daniel PILLON

Ingénieur-Chimiste E.C.I.L.

Licencié ès-Sciences

-----:-----

Première Thèse

" CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE
DANS LA SERIE DE L'ACIDE α -NAPHTYLACETIQUE "

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenues le 21 Avril 1951 devant la Commission d'examen :

M.M. PRETTE

Président

MENTZER

COLONCE

)
)
)

Membres du Jury

===== : =====

UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES

Doyen

M. DOUIN

Assesseur

M. EYRAUD , Calcul différentiel et intégral

Doyen Honoraire

M. LONGCHAMBON

Professeurs Honoraires

MM. VESSIOT

DULAC

VANEY

MM. MEUNIER

SIRE

FROMAGEOT

MM. LOCQUIN

de LARAMBERGUE

Professeurs

MM. LONGCHAMBON, Minéralogie

DOUIN , Botanique

DEJARDIN , Physique

SOLLAUD , Zoologie

THIBAUD , Physique expérimentale

EYRAUD , Calcul différentiel et intégral

THORAL , Géologie

DOEUVRE , Chimie organique

CORDIER , Physiologie

PRETTE , Chimie industrielle

KUHNER , Botanique

COURTY , Chimie-Physique

AUMERAS, , Chimie

MALECOT , Mécanique rationnelle

PARIS , Chimie minérale

BERNARD , Physique Générale

VIRET , Géologie

BENARD , Chimie

COLONGE , Chimie

Maîtres de Conférences et chargés de cours

MM. MEUNIER , Chimie Biologique

GILLES , Botanique

JANIN , Physique Générale

MOUSSA , Physique

WAUTIER , Biologie animale

Mme CHAIX , Chimie Physiologique

MM. BRACONNIER , Mathématiques

NIGON , Zoologie

MENTZER , Chimie Biologique

CUEILLERON , Chimie

Chargés de cours complémentaires

MM. DUFAY, Astronomie & Phys. Sup.

STRIFFLING, Météorologie

PELLETIER , Géologie

FIASSON , Zoologie

Mme FIASSON S., Zoologie

MM. GAUTHIER J., Chimie

MAZENOT , Géologie

GAUTHIER H., Géologie

MURET , Botanique

MESNARD , Physique

TRANCHAT , Physique

Secrétaire

M. ROUX

A Monsieur CH. MENTZER

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Lyon

Hommage de reconnaissance et de vive gratitude



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Témoignage bien faible de reconnaissance pour
les sacrifices que mes études lui ont imposés

A TOUS CEUX QUI M'ONT ENCOURAGÉ
ET AIDÉ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552315_0003

AVANT - PROPOS

Le présent travail a été effectué de 1948 à 1950 au laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de Lyon .

Au début de cet exposé , nous tenons tout d'abord à exprimer notre reconnaissance à notre Maître , Monsieur Ch. Mentzer qui a guidé avec toute sa compétence et toute sa foi nos premiers pas dans la recherche .

Nous remercions également Monsieur P. Meunier , Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Lyon, directeur du laboratoire de Chimie Biologique, du bienveillant intérêt qu'il nous a témoigné et dont nous lui sommes très reconnaissants .

Notre gratitude va de même à Monsieur le Professeur Prettre, Directeur de l'Ecole de Chimie Industrielle de Lyon, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre jury ainsi qu'à Monsieur le Professeur Colonge.

Enfin nous n'oublions pas M.M. les Professeurs de l'Ecole de Chimie aux conseils toujours précieux et nos camarades de laboratoire toujours dévoués.

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, de nombreux travaux ont été publiés sur les hormones végétales. Leur synthèse et leur mode d'action ont été en partie axés sur la structure et le comportement de l'acide indol-3-acétique. Cet acide, depuis que divers chercheurs ont pu l'isoler des végétaux et de l'urine, est considéré comme la plus puissante hormone végétale naturelle. Il était normal de tenter soit de la synthétiser, ce qui est possible, soit de préparer des corps voisins en se servant des notions d'isostérie, de vinylogie, de mésomérie même. La notion d'isostérie notamment a conduit à la préparation de l'acide α -naphtyl-acétique, d'accès beaucoup plus facile et doué encore d'une activité considérable. Mais, alors que l'on a essayé de déterminer les répercussions provoquées par des modifications importantes du cycle, la chaîne latérale acétique est restée inchangée. Les seuls dérivés connus dont la chaîne latérale est différente, dans la série des hormones comportant le noyau naphthalénique, sont les acides α -naphtyl-propionique, butyrique et acrylique. Ce dernier acide étudié par Veldstra (68) présente la particularité d'être actif sous sa forme cis et inactif sous sa forme trans, fait qui indique l'importance de la configuration spatiale des dérivés en biochimie végétale.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de préciser l'influence que peuvent apporter dans la chaîne latérale de l'acide α -naphtyl-acétique des modifications telles que l'introduction de doubles liaisons, de substitutions aliphatiques, carboxyliques ou hydroxyles. Ce travail rentre d'ailleurs dans le cadre d'une étude sur les relations structure-activité, commencée par Monsieur C. Mentzer qui a préparé l'acide α -naphtyl-isocrotonique en 1948 (40). Aussi, avons nous continué dans cette voie et préparé une série de composés que l'on peut classer de la façon suivante :

- 1)- composés à chaîne latérale droite comportant une ou plusieurs doubles liaisons
 - 2)- composés à chaîne latérale comportant une ou plusieurs doubles liaisons
 - a- avec ramifications aliphatiques
 - b- avec substitutions carboxyliques
 - c- avec groupement céto-énolique
 - 3)- composés à chaîne latérale saturée ramifiée.
-

HISTORIQUE

Avant d'aborder l'étude des répercussions que peuvent avoir des modifications de structure sur la molécule type de l'acide α -naphtyl-acétique, il nous faut rappeler brièvement la découverte de ces substances qui, à des doses minimes, possèdent des effets biologiques si importants.

L'idée d'une action de certains composés sur la croissance des plantes, se traduisant par l'apparition de racines, de feuilles et de bourgeons, remonte à fort longtemps puisque Sachs (58), en 1880, en soupçonne l'existence. Boysen-Jansen (9), en 1910, met en évidence l'effet d'une substance inconnue sur le phototropisme végétal en coupant la pointe d'un coléoptyle d'avoine, ce qui supprime le phénomène. Mais c'est Went (71) qui le premier réussit à isoler l'agent actif contenu dans la pointe du coléoptyle en le captant sur de la gélose. Si l'on applique cette gélose dans laquelle la substance active a diffusé sur la moitié de la section des coléoptyles décapités, ces derniers se mettent à croître de nouveau et l'angle de courbure provoqué par l'accroissement d'une seule moitié du coléoptyle sert alors de test de dosage : l'effet observé est fonction de la quantité de substance active.

Went ayant pu ainsi caractériser et localiser l'agent de l'élongation cellulaire et en même temps doser son activité, les chercheurs hollandais se sont attaqués au problème de son isolement. Ce problème était d'ailleurs à l'ordre du jour pour toutes les hormones stéroïdes et les vitamines. Kögl et ses collaborateurs (33) réussirent à isoler de l'urine et de certains végétaux (dont le maïs non mûr) trois substances cristallisées. Nous ne nous étendrons pas sur les deux premières substances, les auxines a et b qui n'ont jamais pu être retrouvées depuis leur découverte ; la troisième par contre, appelée hétéroauxine, a été identifiée par Kögl avec l'acide indol-3-acétique. Cet acide que l'on peut synthétiser par la méthode de Fisher à partir de la phényl-hydrazine et du formyl acétate d'éthyle possède une activité remarquable. En possession d'un corps assez facile à préparer au laboratoire et très actif, divers chercheurs examinèrent tous les phénomènes provoqués sur les végétaux par ce corps. Ainsi naquirent de nouveaux tests plus accessibles que celui du coléoptyle et qui sont en particulier : le pea-test, le test de l'épinastie, la rhizogenèse, l'inhibition de la germination et des différents tropismes, la croissance anarchique et surtout la culture des tissus.

Cette dernière méthode mise au point par R. Gautheret (23) consiste à faire croître sur de la gélose imprégnée d'éléments

nutritifs tels que du sucre et des sels minéraux, des fragments de tissus végétaux dont la division cellulaire est relativement élevée. Ces tissus appelés parenchymes ou méristèmes (surtout primaires, quelquefois secondaires) sont prélevés sur des carottes, des topinambours, des scorsonères etc.... En comparant la croissance d'un fragment cultivé sur milieu nutritif témoin et sur milieu additionné d'une faible quantité de substance active, on peut tracer la courbe d'augmentation de poids du fragment en fonction de la concentration de la substance. La constance et l'exactitude des résultats montrent la supériorité de cette méthode gravimétrique sur d'autres méthodes plus rapides mais d'appréciation difficile.

Inversement, ces tests servent maintenant à détecter les nombreux corps auxquels on suppose une activité phytohormonale. Il est curieux de remarquer alors que certains dérivés ont une activité positive d'après certains tests et négative d'après d'autres. Cela a permis une classification des dérivés actifs et l'on a pu formuler timidement certaines conditions sine qua non de l'activité :

- présence d'un groupement carboxyle $-COOH$ ou d'un de ses dérivés ester, amide.
- dans l'acide de formule $R-COOH$, R doit contenir un cycle
- le groupement carboxyle $-COOH$ doit être séparé du cycle par un groupement méthylène $-CH_2-$ au moins. Ce $-CH_2-$ peut être fixé sur de l'oxygène (acide phénoxy-acétique); de même, dans le cycle, la notion d'isostérie est applicable.
- Les composés possédant cinq doubles liaisons dans le cycle se sont révélés les plus actifs, mais les composés aryl-oxy-acétiques substitués sont doués d'une grande activité également. Si l'on fait appel à la notion de mésomérie, on voit que l'on peut attribuer à tous ces composés cinq paires d'électrons π périphériques.
- La configuration spatiale joue un rôle important, car il faut en effet que la molécule puisse pénétrer facilement au cœur des tissus. Veldstra a mis en évidence l'activité de l'isomère cis de l'acide α -naphtyl-acrylique et la passivité de l'isomère trans du même acide.

Ces conditions ne sont pas impératives du fait que l'on connaît assez mal le mécanisme d'action de ces substances. Ce bref historique a simplement pour but de faire le point des connaissances acquises et qui sont susceptibles d'être considérablement modifiées. Notre but actuel consiste d'ailleurs à envisager un nouvel aspect des relations structure chimique - activité phytohormonale.

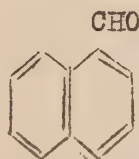
CHAPITRE I

MATIERES PREMIERES

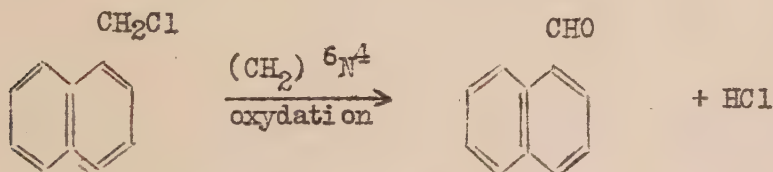
Nous avons été amené , dans le but de synthétiser les homologues de l'acide α -naphtyl-acétique , à préparer des matières premières assez peu courantes dont quelques-unes n'avaient pas encore été signalées dans la littérature .

Nous décrirons leur préparation dans ce premier chapitre.

I°)- Aldéhyde α -naphtalique

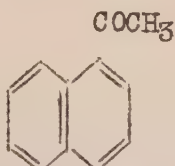


La méthode de Sommelet (62) consistant à oxyder l' α -chloro-méthyl-naphtalène par l'urotropine en milieu éthyloaqueux permet d'obtenir cet aldéhyde avec 35-40% de rendement après purification par combinaison bisulfite ; On a :



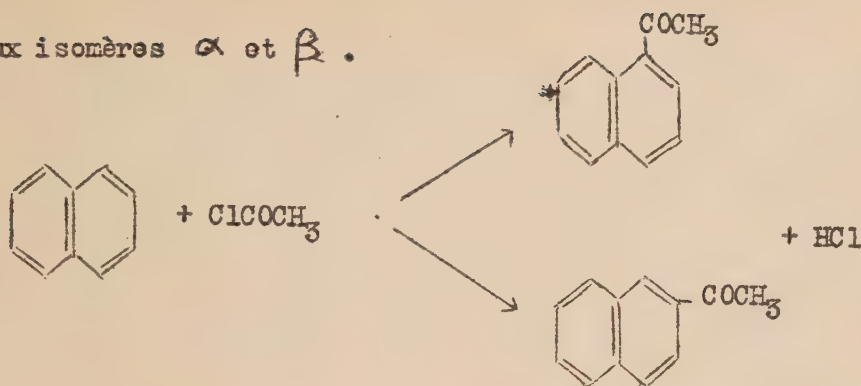
Nous avons obtenu les mêmes rendements avec le dérivé bromé . Jusqu'à maintenant , la réaction de Sommelet donnait toujours ces rendements moyens . Signalons que tout dernièrement, des auteurs anglais (I) ont étudié systématiquement la réaction et , en préparant d'abord le dérivé azoté quaternaire , puis en le décomposant dans l'acide acétique , ont obtenu des rendements supérieurs à 80 %.

2°)- α -Acétyl-naphtalène



On sait que l'acétylation du naphtalène selon la réaction de Friedel et Crafts donne théoriquement lieu à la production

des deux isomères α et β .



Cette réaction a été étudiée par de nombreux chercheurs. Roussel (55) dont la méthode de séparation des 2 isomères au moyen de leur combinaison picrique est toujours utilisée, puis Perrier (47), Roux (57) et Caille (12) s'attaquèrent au problème. Il s'agissait en effet d'orienter la réaction pour obtenir l'isomère désiré. Lock (35) en 1942 a montré, dans une mise au point, que l'orientation de la substitution du radical acyle sur les carbones α ou β était fonction du solvant dans lequel la réaction avait lieu. C'est ainsi que le sulfure de carbone donnait préférentiellement le dérivé α , tandis que le nitrobenzène permettait d'obtenir le dérivé β . Cependant, dans le cas qui nous intéresse, l'obtention de l' α -acétyl-naphtalène dans le sulfure de carbone nécessitait une purification très soignée après réaction. En effet, ce solvant ne nous a jamais donné des mélanges contenant plus de 60 % de dérivé α avec un rendement total en α de 30% environ. Des essais effectués en présence de chlorure d'acétyle comme solvant n'ont pas donné de meilleurs rendements. Nous avons alors essayé le benzène, malgré la réaction concurrente qui est à prévoir, donnant lieu à la production d'acétophénone. Les rendements sont restés sensiblement égaux aux rendements obtenus en milieu sulfocarbonique. Nous n'avons pas retrouvé de naphtalène non transformé dans les produits de distillation. Par contre, nous avons obtenu des quantités appréciables d'acétophénone facile à séparer et une grosse quantité de produits de queue distillant à très haute température.

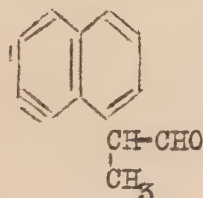
La production d' α -acétyl-naphtalène s'effectuait donc avec de mauvais rendements, d'autant plus que la purification par la méthode des picrates provoquaient des pertes supplémentaires importantes.

En 1949, Baddeley (4) reprit également ces travaux en insistant sur la nécessité d'opérer en milieu très homogène et étudia l'action des différents solvants sur le naphtalène. Il constata que si le milieu réactionnel contient des molécules à moment dipolaire marqué, la position α est comme désactivée et l'acylation a lieu préférentiellement en β ; notamment si l'on

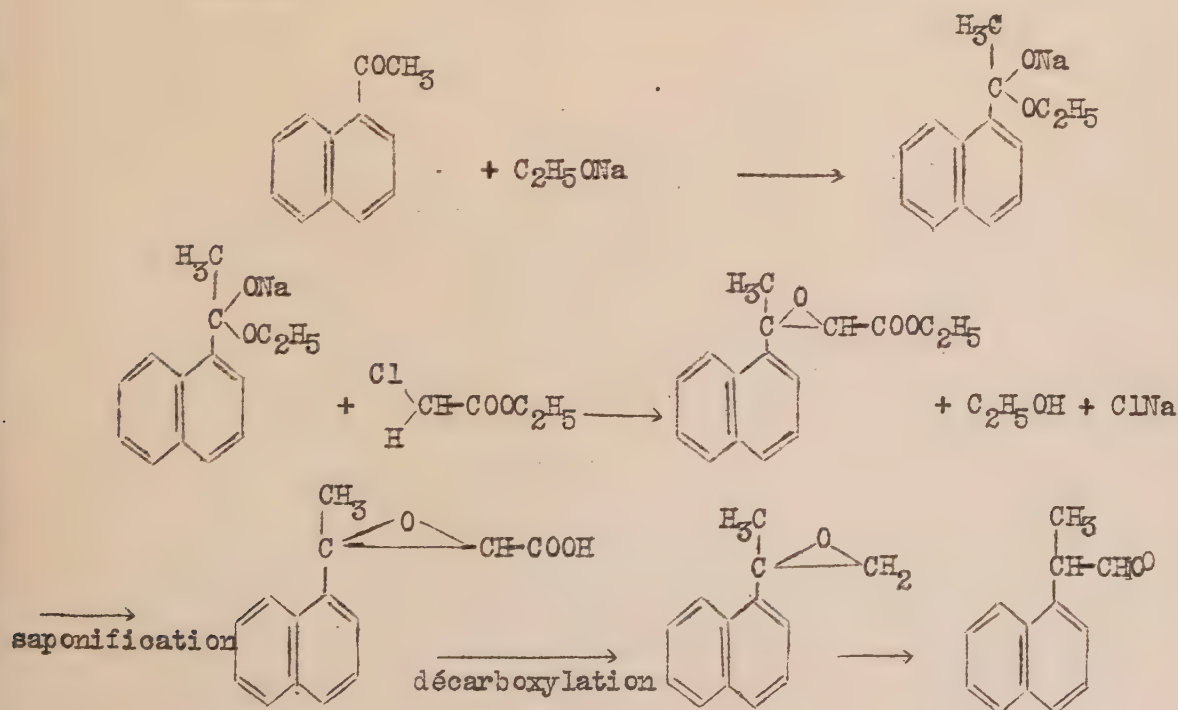
emploie le nitrobenzène comme solvant ou un excès de chlorure d'acide ; au contraire , l'acylation se fait normalement en α , si le milieu ne contient que des molécules sans moment dipolaire . Ainsi , l'emploi de solvants à constante diélectrique élevée comme le dichloréthane et le dichlorométhane , dans lesquels le complexe $AlCl_3$ - chlorure d'acide est soluble , permet l'obtention de dérivé α presque pur , avec de bons rendements . La faible constante diélectrique du sulfure de carbone (2, 6) et par là , la faible solubilité du complexe expliquerait les rendements médiocres obtenus avec ce solvant .

Utilisant le dichloréthane , nous avons en effet obtenu l' α -acétyl-naphtalène avec un rendement de 73 % , sous forme d'une huile jaune clair, E_{18} : 171-174° , cristallisant après une nuit à -20° et fondant à +10° . L'analyse par la méthode au picrate a montré une teneur de 97,6 % en dérivé α .

3°) (α -naphtyl)-2-propanaldéhyde

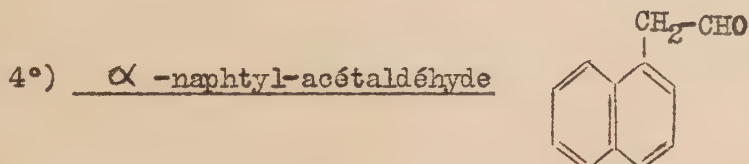


L'application de la méthode de Darzens à l'acétyl - naphtalène nous a permis d'aboutir à cet aldéhyde par condensation avec le monochloracétate d'éthyle au moyen de l'alcoolate de sodium .

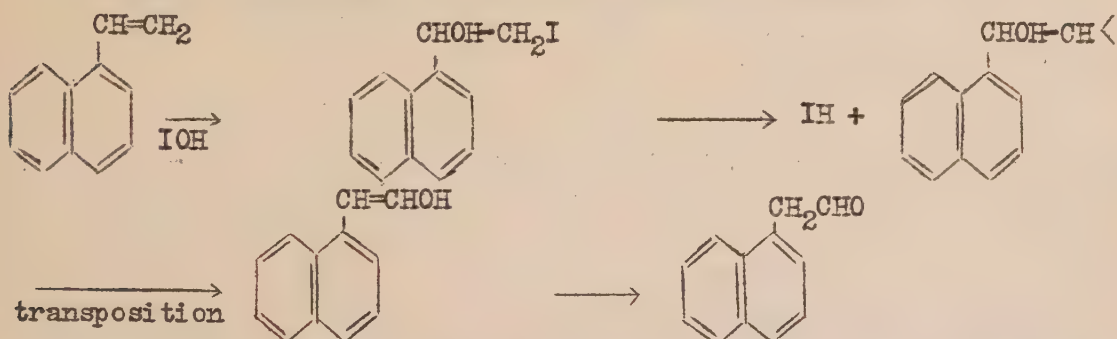


Darzens (14) ayant préparé cet aldéhyde, nous avons opéré suivant ces préceptes. Nous obtenons en ester glycidique un rendement du même ordre. Quant au rendement en aldéhyde, il n'est pas précisé. Le nôtre se situe vers 15 %, car le composé semble se polymériser avec rapidité.

Néanmoins, nous avons obtenu l'aldéhyde pur sous forme d'un liquide jaune d'odeur caractéristique (aldéhyde atropique) E_{14} : 140-145°. La semi-carbazone fond à 209-210°.



Cet aldéhyde a été préparé pour la première fois par Tiffeneau et Daudel (65) qui, faisant réagir l'acide hypoiodeux (obtenu par action de l'iode sur de l'éther aqueux en présence d'oxyde mercurique) sur l' α -naphthyl-éthylène en présence d'oxyde mercurique l'ont obtenu suivant la réaction :

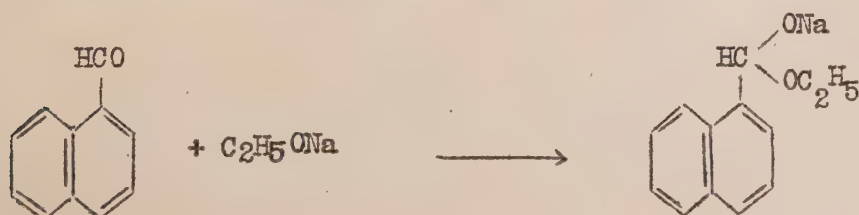


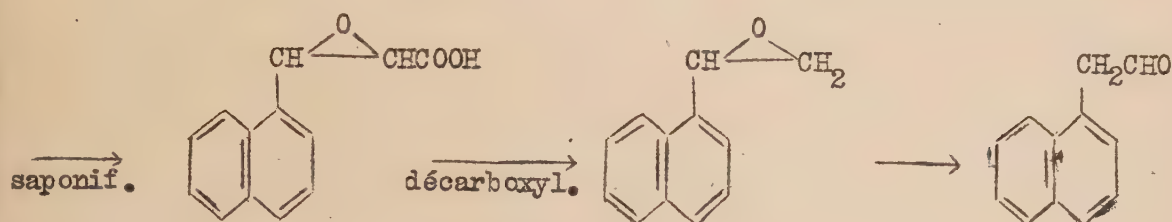
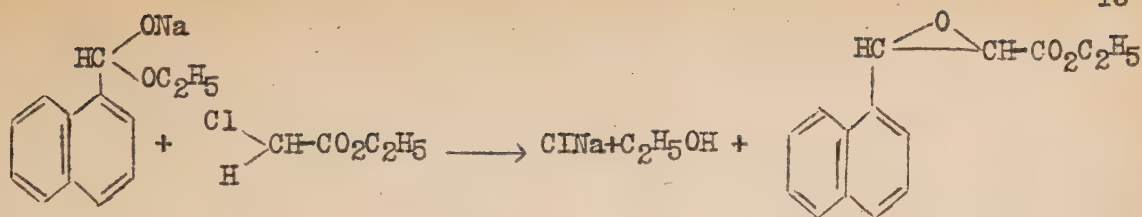
Puis l' α -naphthyl-acétaldéhyde fut préparé avec d'excellents rendements par réduction catalytique sur palladium du chlorure de l'acide α -naphthyl-acétique, selon Rosenmund.

De ces deux méthodes, la première donne de faibles rendements et la seconde nous est inaccessible. Ceci nous a incité à rechercher une nouvelle synthèse. Nous avons tout d'abord effectué plusieurs essais dont la plupart se sont révélés négatifs.

a) méthode de Darzens :

Cette méthode appliquée à l'aldéhyde α -naphthoïque permettrait, par l'adjonction d'un méthylène $-CH_2-$, de passer à l'homologue supérieur qui est l'aldéhyde cherché ; on aurait :

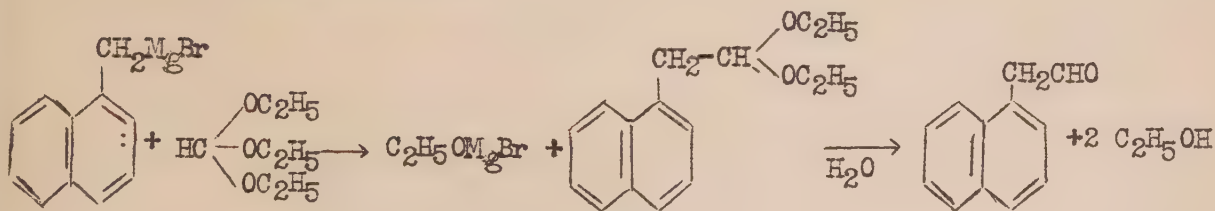




Cependant, la substance cherchée ne s'est pas formée au cours de cette opération. En effet, la réaction de Darzens exige, pour donner de bons rendements, que la fonction carbonyle ou l'atome d'halogène soit activé par la présence de substituants sur les carbones qui les portent.

b) méthode de Bodroux - Tchitchibabine :

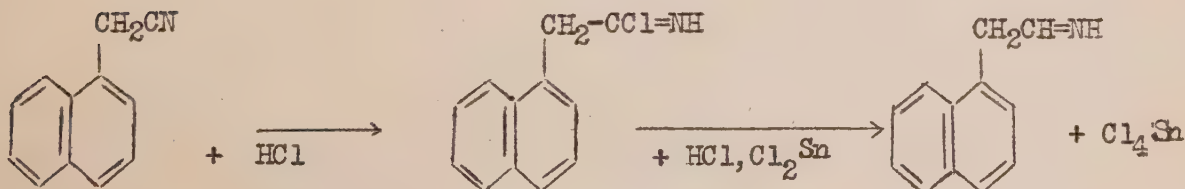
Tenant compte des améliorations techniques apportées par Ferguson (18) et Smith Bayliss (61), nous avons pensé réaliser la synthèse suivante :

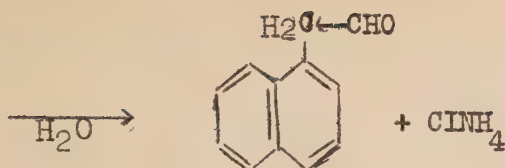


Ici aussi, le résultat a été négatif.

c) méthode de Stephens (63) :

L'action du chlorure stanneux en milieu chlorhydrique sur l' α -naphtyl-acétonitrile, suivant le schéma :



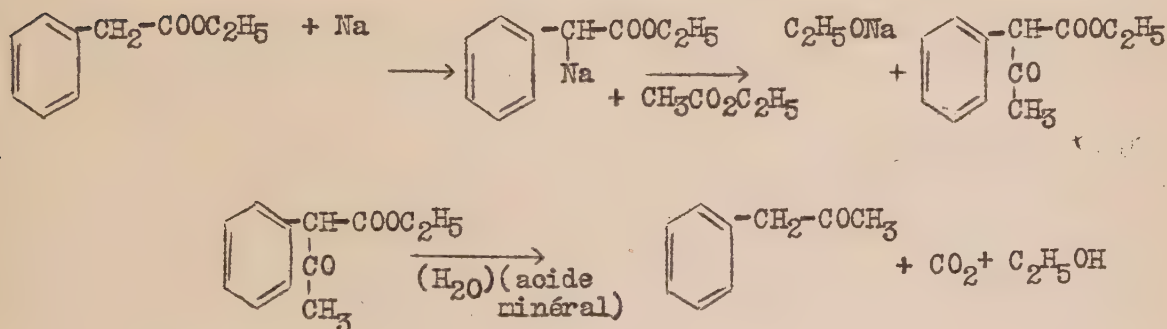


n'a pas abouti non plus au corps cherché.

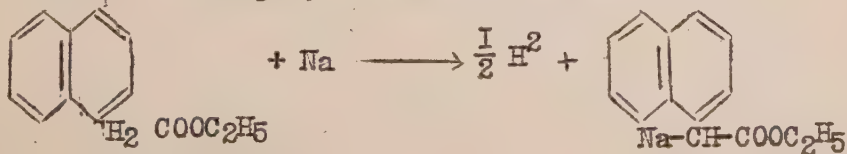
d) méthode à l'ester formylé :

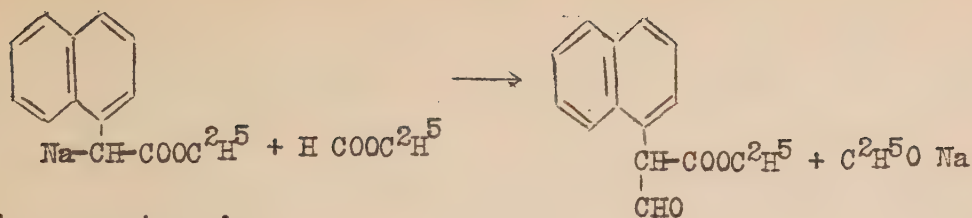
On sait que les cétones de formule $\text{Ar} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{R}'$ peuvent être préparés par action d'un ester $\text{R}' - \text{COOC}_2\text{H}_5$ sur l'ester de formule $\text{Ar} - \text{CH}_2 - \text{COOC}_2\text{H}_5$, en présence de sodium ; le composé obtenu est décarbéthoxylé par un acide minéral.

Une telle méthode a été généralisée à de nombreux cas, surtout lorsque R' est un radical alcoyle et, de préférence, un méthyle. Ainsi, la phényl-acétone est obtenue d'après le schéma suivant :

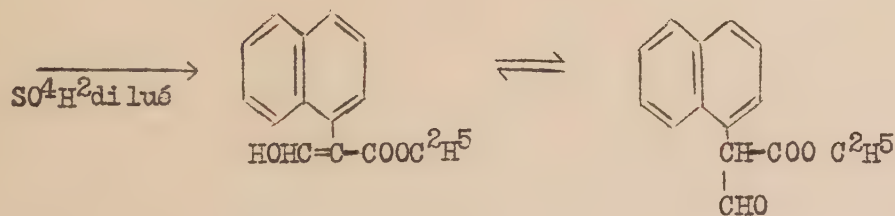
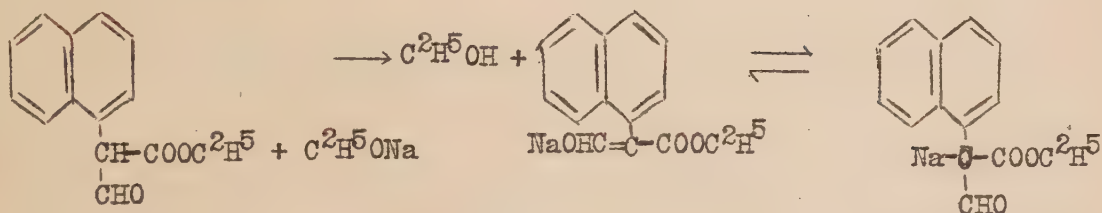


La généralisation de cette réaction à la synthèse d'aldéhydes de formule $\text{Ar} - \text{CH}_2 - \text{CHO}$ nous a semblé théoriquement possible, mais n'a pas encore trouvé d'applications importantes. Jusqu'ici, seul l'aldéhyde phényl-acétique a été obtenu par action du formiate d'éthyle sur l'ester correspondant. Le phényl-formyl-acétate d'éthyle a été décomposé par l'acide acétique à 90%, selon Dickmann (15). Il nous a semblé intéressant d'appliquer un procédé analogue de condensation et d'hydrolyse au naphtyl-acétate d'éthyle, et, dans ce but, nous avons fait réagir le formiate d'éthyle sur l' α -naphtyl-acétate d'éthyle.

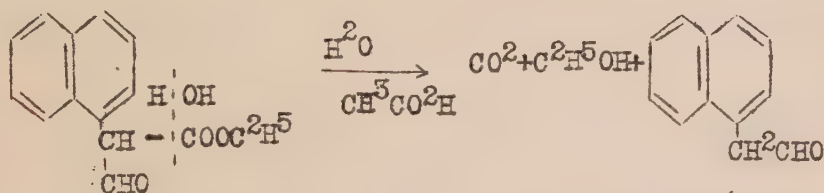




mais on peut avoir:



Le mélange des formes aldéhydiques et énoliques a été décarbéthoxylé par l'acide acétique à 90 % (15). Les premiers résultats



ont été décevants car l'hydrolyse du dérivé naphthalénique est beaucoup plus difficile que celle du dérivé phénylé correspondant. Augmentant la durée de chauffage, en milieu acétique, sans faire varier l'intensité de ce chauffage, nous avons obtenu les résultats suivants en aldéhyde α -naphtyl-acétique pur, rectifié :

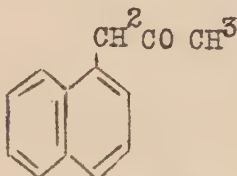
3 h 1/2	7,3 %
18 h.	38,2 %
22 h.	46,3 %

Il nous a donc été possible d'accéder en modifiant

convenablement la technique d'hydrolyse acétique de Dickmann, à l' α -naphtyl-acétaldéhyde, d'une façon relativement simple et avec des rendements acceptables.

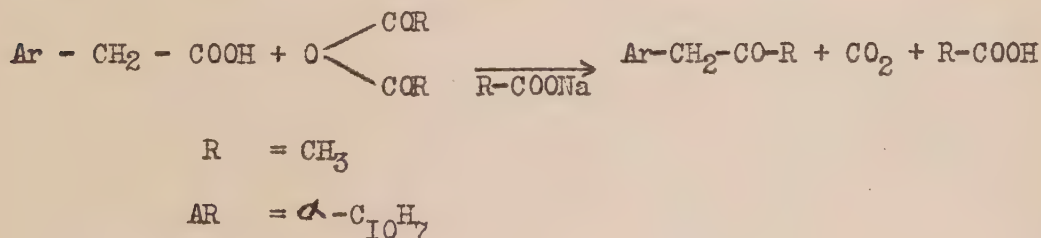
La technique que nous avons ainsi mise au point nous semble préférable à celles qui avaient été préalablement indiquées dans la littérature.

5°) α -naphtylacétone

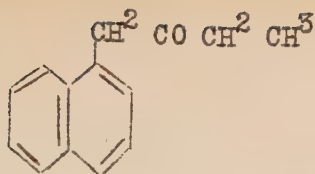


Alors que Tiffeneau et Daudel ont préparé cette cétone par l'intermédiaire de l'iodhydrine de l' α -isopropényl-naphtalène, selon un schéma semblable à celui de la préparation de l' α -naphtyl-acétaldéhyde, nous nous sommes inspirés d'une méthode de préparation de la phényl-acétone selon Piria. Apitzsch (2) et Ludlam (37) ont préparé cette cétone par distillation sèche d'un mélange des sels de calcium de l'acide phényl-acétique et d'acide acétique. Senderens (60), Pickard et Kenyon (48), Phillips (49) ont fait passer le mélange des deux acides à 400° sur de la thoria. Opérant avec un courant de CO_2 , Herbst et Manske (26) ont également utilisé le procédé catalytique. Magidson et Garkusha (38) ont effectué la réaction en phase liquide en faisant bouillir longuement l'acide phényl-acétique en présence d'acétate de sodium de l'anhydride acétique.

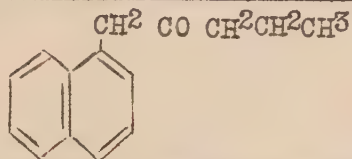
Nous avons pensé qu'en vue de la synthèse du dérivé naphtalénique, nous pourrions peut-être opérer aussi en phase liquide et en milieu anhydre. Nous avons condensé alors l'acide α -naphtyl-acétique avec l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium fondu, selon la réaction suivante :



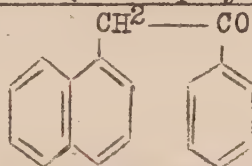
Nous avons dû, dans ce cas également, faire une étude du rendement en fonction de la durée du chauffage. Après 80 h. d'ébullition, le rendement est de 41 %, alors qu'avec 91 h. il est de 79,25 %. De légères augmentations de ce temps d'ébullition ne modifient pas sensiblement le rendement. Le temps de 90 h. de réaction semble donc être optimum pour cette condensation.

6°) α -naphthyl-butanone-2

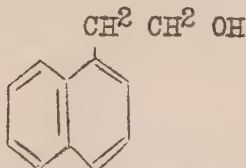
Suivant la même réaction générale, nous avons obtenu cette cétone. L'acide α -naphthyl-acétique, chauffé dans un excès d'anhydride propionique en présence de propionate de Na, fondu, donne, avec 72 % de rendement, la cétone qui se présente sous forme d'une huile jaune.

7°) Essai de préparation de l' α -naphthyl-pentanone-2

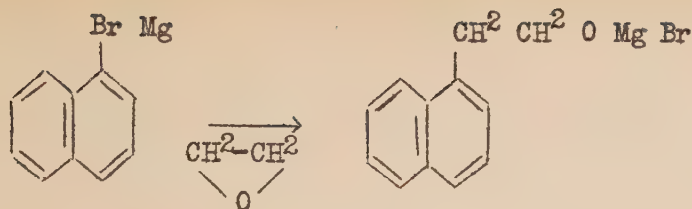
La condensation de l'acide α -naphthyl-acétique avec l'anhydride butyrique (préparé selon Fournier (2I) ne semble pas s'effectuer avec de bons rendements. Le produit obtenu a un point d'ébullition assez étalé. Un traitement par le réactif de Girard nous a permis d'isoler un dérivé cétonique, mais nous ne pouvons affirmer s'il s'agit bien là de la cétone cherchée.

8°) Essai de préparation de l' ω (α -naphthyl)-acétophénone

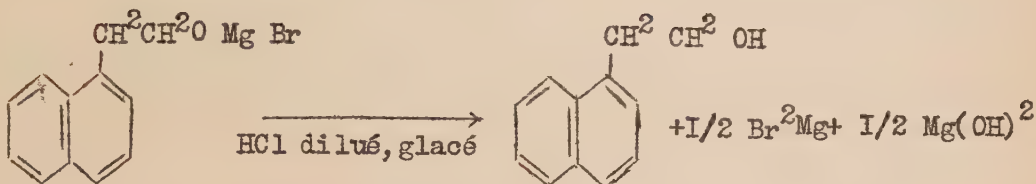
Selon le même procédé, nous pensions condenser l'acide α -naphthyl-acétique avec l'anhydride benzoïque. Ce dernier a été préparé avec 80 % de rendement en chauffant longuement l'acide benzoïque avec de l'anhydride acétique, en présence d'oxychlorure de phosphore. Malheureusement, le chauffage à ébullition de l'acide α -naphthyl-acétique et de l'anhydride benzoïque est impossible à réaliser. On doit monter à 360° et, au bout de quelques heures, il y a carbonisation. D'autre part, il est fort possible que la condensation ne s'effectue qu'avec les anhydrides d'acides gras dont le poids moléculaire n'est pas trop élevé.

9°) Alcool α -naphthyl-éthylique

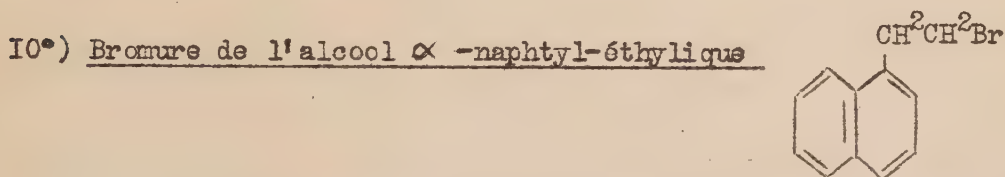
Préparé par action de l'oxyde d'éthylène sur le bromure d' α -naphthyl-magnésium, selon la méthode de Karrer (29)



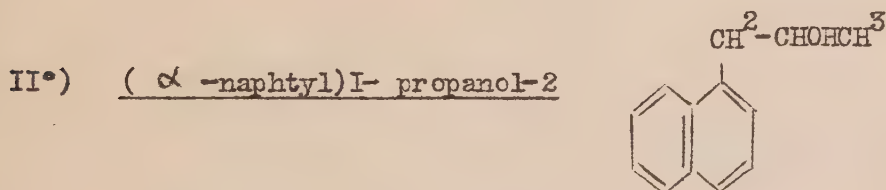
Il est obtenu par hydrolyse :



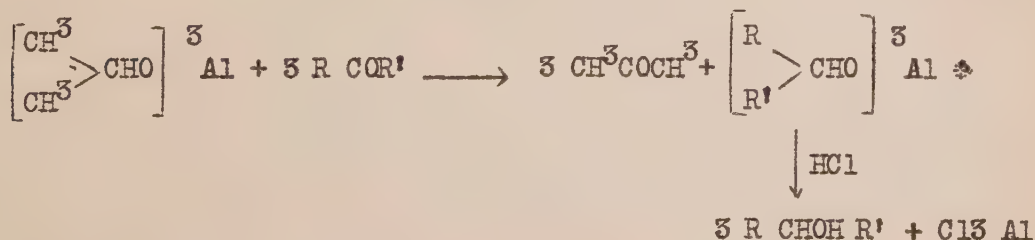
On obtient facilement le dérivé magnésien et on ajoute alors l'oxyde d'éthylène à -8°. Après hydrolyse, on isole et rectifie l'alcool avec 47 % de rendement.



La technique habituelle de bromuration des alcools par le tribromure de phosphore en milieu benzénique est utilisée. Le rendement est de 50 %.



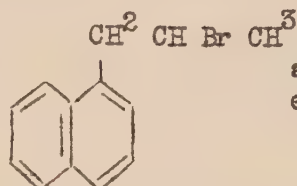
Alors que l'α -naphtylacétone a fait l'objet d'un travail de Tiffeneau, l'alcool correspondant n'a pas encore été préparé. Nous avons pour cela réduit l'α -naphtyl-acétone par la méthode de Paudorf-Merwein-Verley (50)(69) suivant la technique décrite dans "Organic Reactions" (73). La réduction par l'isopropylate s'effectue facilement; seule l'hydrolyse du composé aluminique est longue et délicate. On a :



R = α -naphtyl
R' = méthyl

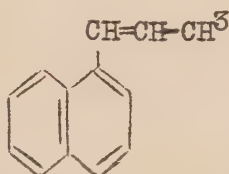
Le carbinol obtenu est une huile jaune citron extrêmement visqueuse.
Le rendement est de 80-90 %.

Son bromure, de formule
par action du tribromure de phosphore
benzénique avec un rendement de 50%,
sous forme d'une huile jaune clair.

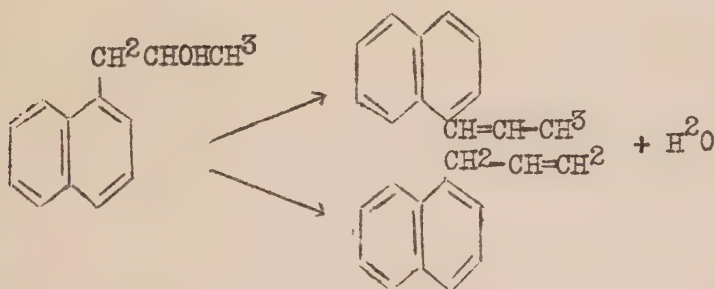


a été obtenu
en milieu

12°) (α -naphtyl) I-propène-I



Cet hydrocarbure éthylénique a été préparé de diverses manières. Rousset par exemple (56) décarboxyle l'acide (α -naphtyl) 3-méthyl 2-acrylique. L' α -propionyl-naphtalène ayant été obtenu, on réduisit facilement la fonction cétone en alcool puis, par déshydratation, on obtient l'hydrocarbure éthylénique correspondant. En possession du (α -naphtyl) I-propanol-2, nous avons pensé obtenir le même résultat. La déshydratation peut en effet se produire selon les deux schémas suivants :

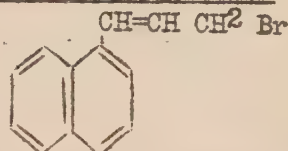


Il est cependant possible que le dérivé propényle soit obtenu en grande majorité, car le dérivé allylé s'isomérise facilement en propényle, d'autant plus que, dans ce dernier cas, la double liaison est conjuguée avec le noyau naphtalène.

Le carbinol a donc été déshydraté soit par P_2O_5 , soit par SO_4HK fondu. C'est ce dernier qui a donné les meilleurs résultats, par chauffage à 200° , pendant 1 h. Le rendement n'est que de 40 %, car il y a une forte tendance à la polymérisation,

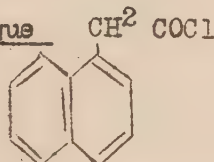
catalysées sans doute par les impuretés du milieu. L'hydrocarbure est un liquide légèrement jaune, très mobile dont la combinaison picrique fond à la même température que celle correspondant à l' α -propényl-naphtalène préparé par une méthode sûre.

I3°) Essai de synthèse du (α -naphtyl)1-bromo-3-propène-I



Le CH_2 terminal de l'hydrocarbure précédent est bromé par la méthode de Ziegler (76) au moyen de la N-bromo-succinimide. Malheureusement, aucun corps défini n'a pu être isolé.

I4°) Chlorure de l'acide α -naphtyl-acétique

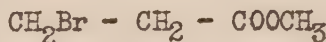


Nous avons essayé de préparer ce chlorure d'acide par deux méthodes :

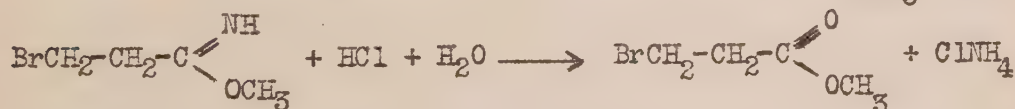
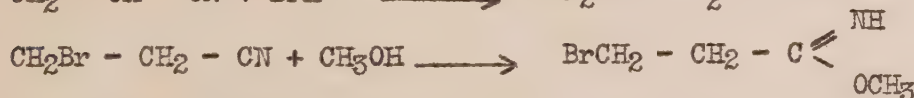
PCl_3 en milieu benzénique : des goudrons sont obtenus à la distillation ; le rendement est nul.

PCl_5 en milieu benzénique : le chlorure est obtenu avec un rendement de 50 %, sous forme d'une huile jaune-vert à odeur piquante. Il se forme des goudrons à la distillation, mais en quantité moindre qu'avec PCl_3 , car le POCl_3 formé dans la réaction est facilement distillable, à l'inverse de l'acide phosphoreux formé dans le premier cas.

I5°) β -bromo-propionate de méthyl



A partir de l'acrylonitrile, nous avons préparé cet ester de la façon suivante :



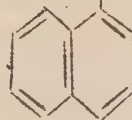
Par simple barbotage à froid d'acide bromhydrique (débarrassé du brome par passage dans la tétraline) dans l'acrylonitrile, il se forme un précipité blanc qui est un bromhydrate instable se décomposant en bromopropane nitrile avec un rendement de 75-80 %.

Selon une technique mise au point au laboratoire, nous avons fait pour ce nitrile l'estérification en une phase. Par saturation d'une solution méthylalcoolique de bromonitrile par HCl gazeux puis élimination de l'alcool après digestion et hydrolyse, l'ester bromé est obtenu avec 52 % de rendement.

16°) γ -bromo-crotonate d'éthyle $\text{BrCH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOC}_2\text{H}_5$

Utilisant la méthode de Ziegler (76), nous avons obtenu par traitement du crotonate d'éthyle par la N-bromo-succinimide en milieu tétrachlorocarbonique, l'ester γ -bromé avec un rendement de 40 %, sous forme d'un liquide incolore lacrymogène.

17°) α -Naphtyl-acétate d'éthyle $\text{CH}_2 \text{COOC}_2\text{H}_5$

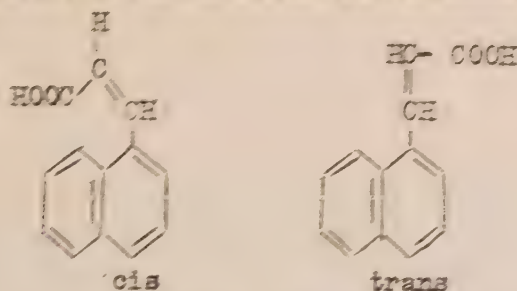


Nous avons utilisé pour cette estérification classique un acide brut à 80% de pureté environ. Dissous dans un excès d'alcool à 95° et en présence de 1% d'acide sulfurique concentré, l'acide donne après 15 h. d'ébullition un rendement de 73,5 % en ester sous forme d'une huile jaune.

CHAPITRE II

ACIDES STÉRÉISOMÉRIQUES À CHAÎNE CROITE

Dans cette série d'acides dont nous avons préparé quelques termes, seul le premier, l'acide α -naphthyl-acrylique, est décrit dans la littérature. Veldstra (68), ainsi que nous l'avons déjà signalé, étudia comme nous le problème de l'activité physiologique en fonction de la structure chimique et a essayé de mettre en évidence le comportement de cet acide au moyen du test du pois. Si l'on considère la formule de l'acide α -naphthyl-acrylique, on entrevoit la possibilité d'existence de deux isomères cis et trans. La synthèse de l'acide α -naphthyl-acrylique donnerait, comme l'a montré Veldstra, le dérivé trans qui est le plus stable mais aussi le moins actif. Par irradiation ultra-violette, on obtient le dérivé cis qui est doué d'une activité non négligeable. D'après les hypothèses de Veldstra, non seulement la constitution d'un dérivé interviendrait dans son action sur les végétaux, mais encore la configuration spatiale de la molécule serait un facteur déterminant de cette activité; une telle propriété est sans doute en relation avec la facilité de passage de ces substances à travers les tissus végétaux. On comprendrait ainsi que la forme cis, plus ramassée, pénétre mieux au cœur des cellules que la forme trans.



Nous avons poursuivi l'étude de cette série d'acides en nous attachant d'abord à préparer des dérivés nouveaux grâce à la notion de vinylogie et à essayer les corps obtenus sur les végétaux. Plus tard, nous pensons chercher la configuration stérique la plus favorable à la manifestation optimale des propriétés biologiques.

Différentes méthodes ont été utilisées pour accéder à ces nouveaux acides. Cependant, dans la plupart des cas, nous avons fait appel à la réaction de Reformatsky et à la condensation malonique (cette dernière, sous deux formes différentes, l'une étant plutôt une réaction de Perkin modifiée par Doebner et qui consiste

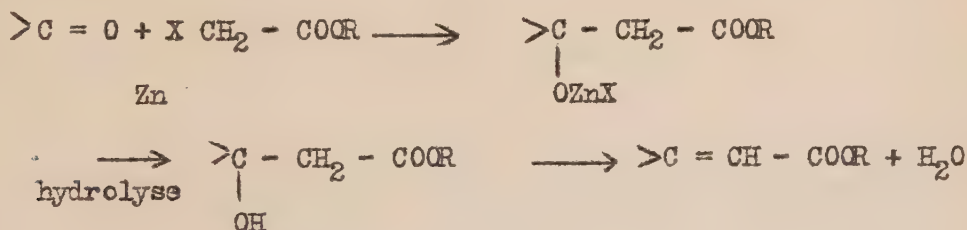
à éliminer une molécule d'eau entre un groupement carbonyle et l'acide malonique en présence de pyridine, l'autre étant une condensation malonique normale, avec élimination d'halogénure alcalin.)

Il nous paraît donc utile de décrire la marche générale de ces réactions, auxquelles nous ferons souvent appel au cours de notre travail, afin de ne mentionner, lors de la description des dérivés obtenus, que les seules modifications apportées dans le cas particulier envisagé.

Nous décrirons d'abord la réaction de Reformatsky et les composés que nous avons préparés par cette méthode :

I°) Réaction de Reformatsky (53)

On sait que cette condensation s'effectue au moyen du zinc entre un ester halogéné (bromé généralement) et un composé contenant un groupement carbonyle $>C=O$ (52). La réaction s'exprime par le schéma suivant :



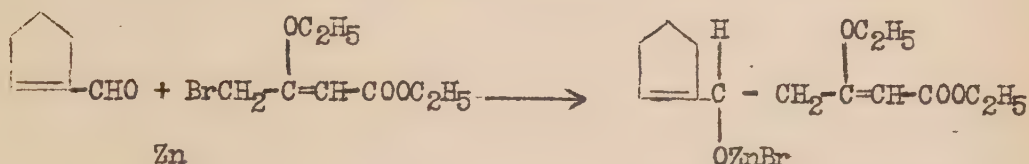
X = Cl, Br, I

R = radical alcoyle

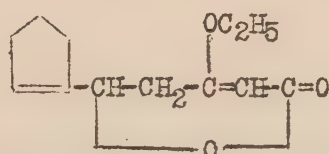
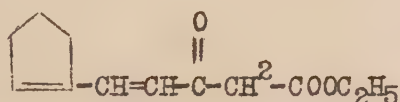
Cette condensation comporte un seul stade délicat à notre avis : celui de la déshydratation. En effet, après la condensation proprement dite qui s'effectue généralement en milieu benzénique (plus rarement toluénique), le produit de la réaction est constitué par un complexe halogéno-zincique. La décomposition de ce dernier devrait conduire à l'obtention d'un alcool secondaire ou tertiaire. Mais l'on a d'abord observé que l'alcool pouvait être immédiatement déshydraté dans certains cas, si l'on emploie par exemple l'acide sulfurique concentré et s'il reste des traces d'acide lors de la rectification du produit brut (comme l'a montré O.A. De Bruin (II) qui utilise le chlorure d'ammonium dans ses décompositions de complexes). Dans d'autres exemples, la déshydratation intervient spontanément lors de la rectification de l'ester alcool et certains auteurs ont remarqué alors une influence du nombre de carbones de la chaîne substituant le groupement carbonyle. Enfin, dans d'autres

cas, l'on peut obtenir parfaitement le dérivé alcoolique et il est nécessaire d'employer des déshydratants tels que POCl_3 pour préparer l'ester non saturé. Les exemples suivants illustrent ces trois types de déshydratation.

1) Dans la série cyclopenténique, O.A. de Bruin effectua la condensation suivante :

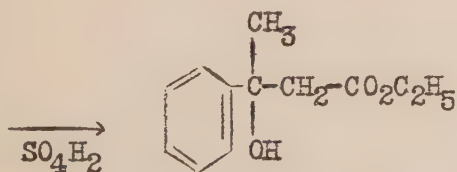
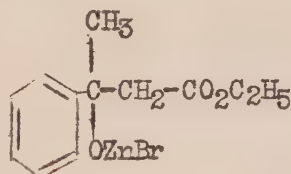
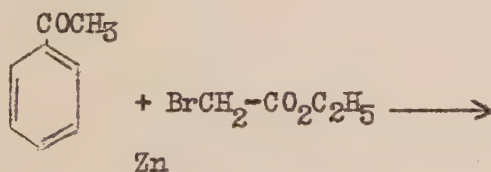


décomposition du complexe
et distillation sous vide poussé

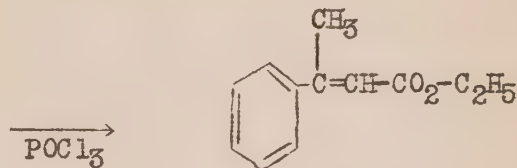


C'est la forme lactonique qui a été
décelée analytiquement et spectrographiquement.

2) Dans la série benzénique, une réaction de Reformatsky entre l'acétophénone et le bromacétate d'éthyle produit un complexe que l'on décompose en ester alcool. Ce dérivé rectifié est tout à fait stable et il faut le chauffer à ébullition avec POCl_3 pour obtenir l'ester éthylénique correspondant :

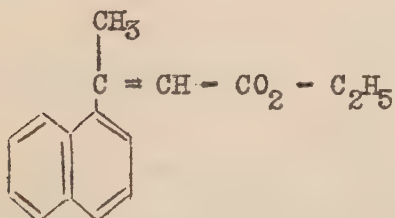


(ne décolore pas
 Br_2 dans CHCl_3)

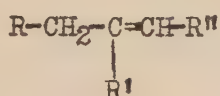


(décolore Br_2
dans CHCl_3)

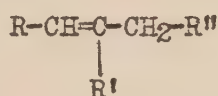
- 3) dans la série naphthalénique, une condensation identique entre l' α -acétyl-naphtalène et le bromacétate d'éthyle nous a donné par simple rectification l'ester non saturé.



De nouvelles possibilités se présentent lorsque le dérivé carbonylé est de la forme $R-CH_2-CO-R'$, car l'on peut obtenir, dans ce cas, l'un des deux corps suivants :



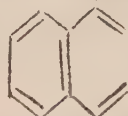
ou



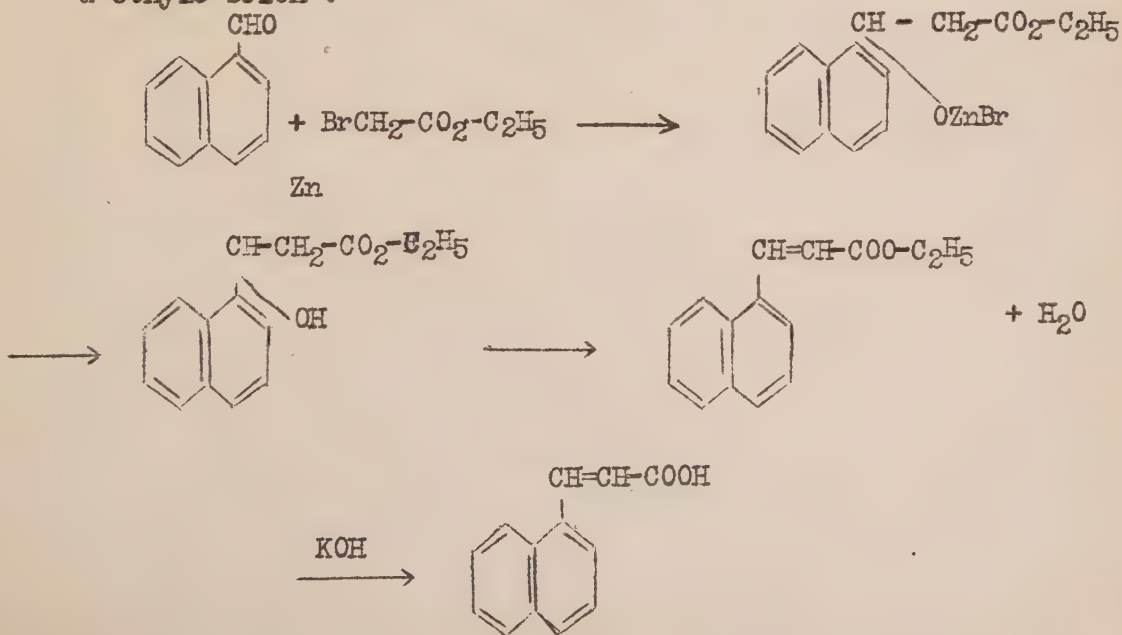
Le rôle joué par le radical R dans ce cas est prépondérant, ainsi que le déshydratant employé. Nous reviendrons plus loin, à l'occasion de l'étude des acides à chaîne ramifiée, sur ce point particulier.

Selon Reformatsky, nous avons préparé les acides suivants :

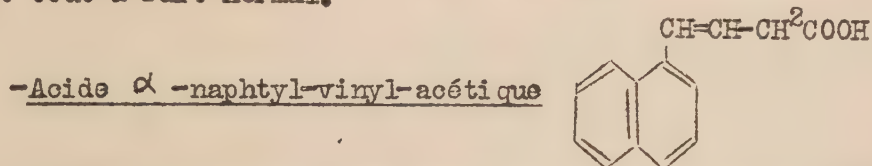
-Acide α -naphtyl-acrylique :



Cet acide, déjà préparé il y a longtemps par les réactions de Fittig et de Doebner (20,16), a été obtenu par une condensation de Reformatsky entre l'aldéhyde α -naphtolique et le bromacétate d'éthyle selon :

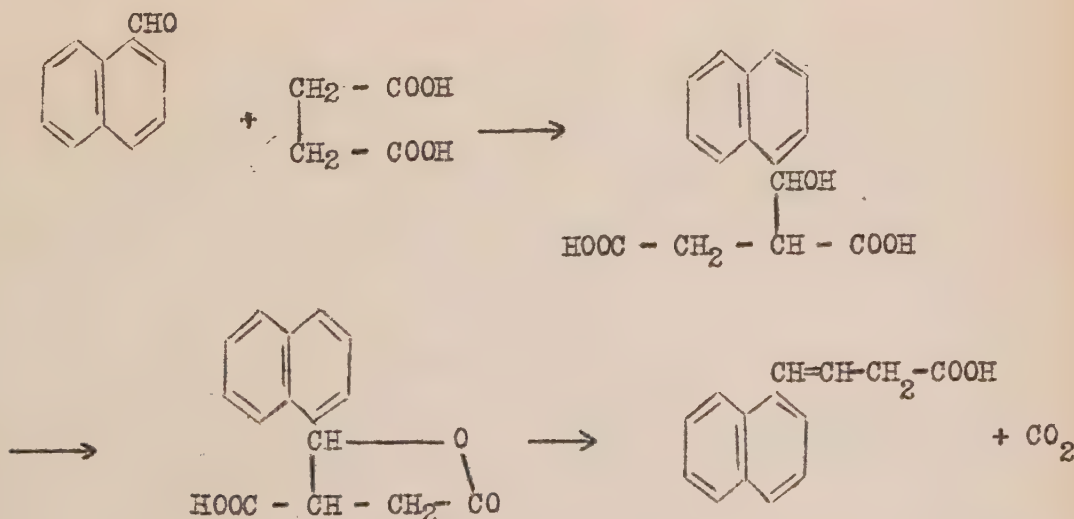


L'hydroxyester est obtenu avec 82 % de rendement et la déshydratation par POCl_3 fournit l'ester non saturé avec 62 % de rendement. Une saponification permet d'aboutir à l'acide qui se présente en cristaux blancs sous sa forme trans, F. 206-207°, résultat tout à fait normal.



En 1948, Monsieur C. Mentzer, voulant entreprendre l'étude des relations structure - activité au point de vue phytohormonal, s'adressa principalement à la notion de vinylogie lors de la préparation de l'acide α -naphtyl-vinyl-acétique. Il s'agit en effet de vérifier si l'activité de ce composé dont la formule ne diffère de celle de l'acide α -naphtyl-acétique que par l'adjonction d'un groupement vinyle entre le noyau naphthalénique et le groupement acétique est maintenue. De nombreuses observations ont en effet montré la similitude des propriétés chimiques de composés différant seulement par des groupements vinyliques. Le bromacétate et le γ -bromocrotonate d'éthyle par exemple réagissent de façon identique sur les composés carbonylés.

Monsieur Mentzer s'adressa aux réactions de Fittig et de Stobbe pour réaliser ce projet. Nous étudierons, dans un chapitre ultérieur, la réaction de Stobbe qui ne donne d'ailleurs pas le composé attendu. Quant à la réaction de Fittig qui ne diffère de la réaction de Perkin que par l'emploi de l'acide succinique au lieu d'un acide gras, elle s'effectue de la façon suivante :



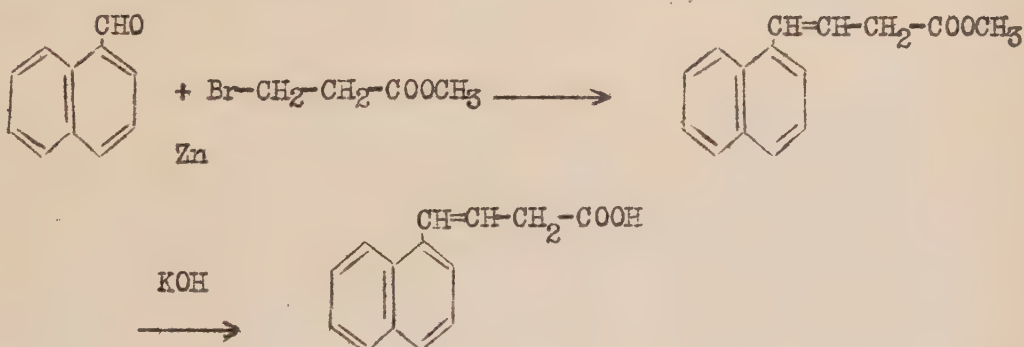
La réaction se réalisa parfaitement, mais avec de faibles

rendements . L'une de nos préoccupations essentielles fut dès lors de trouver des procédés plus efficaces en vue de synthétiser ce composé dont l'étude biologique s'annonçait à priori comme fort intéressante .

Les méthodes générales permettant d'allonger les chaînes aliphatiques fixées sur les noyaux aromatiques et de créer des acides "énoïques" sont fort nombreuses : citons entre autres celles Knoevenagel (31) ; Claisen (13), Doebner (16) et également Reformatsky (52) . En vue d'obtenir l' (α -naphtyl)-4- Δ -3-propénoïque (acide naphtyl-vinyl-acétique) , nous avons tout particulièrement appliqué deux de ces méthodes , à savoir les réactions de Reformatsky et de Doebner .

a) à partir de l'aldéhyde α -naphtalique :

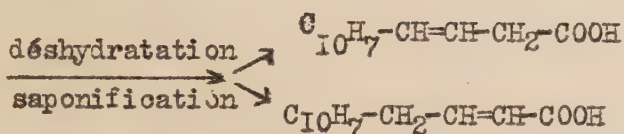
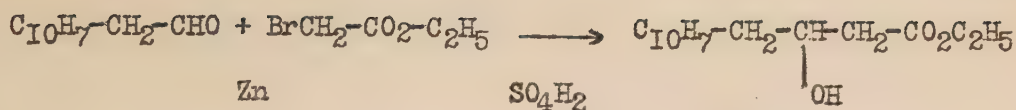
La réaction la plus simple consiste évidemment à tenter la condensation entre l'aldéhyde α -naphtalique et le β -bromo-propionate de méthyle , selon :



Le corps cherché au cours de cette réaction ne se forme pas , même à l'état de traces ; malgré la présence d'iode pour amorcer la réaction et après 24 h. d'ébullition , le zinc et l'aldéhyde sont entièrement récupérés . Ce fait plaide donc en faveur de la théorie de la vinylogie ; en effet la réactivité de l'atome de brome du bromacétate est complètement inhibée par l'adjonction d'un $-\text{CH}_2-$ dans la molécule .

b) à partir de l' α -naphtyl-acétaldéhyde :

Cet aldéhyde a été obtenu conformément aux indications du Chapitre I . Il se condense avec le bromacétate d'éthyle, de la façon suivante :

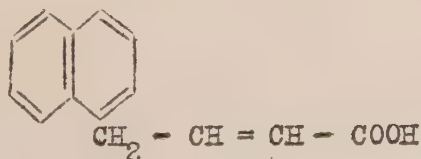


On opère selon la manière classique . La réaction est rapide , s'entretient d'elle-même 1/2 h. et, au bout de 2h. elle est pratiquement terminée.

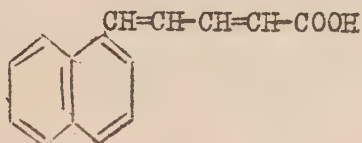
Après déshydratation de l'hydroxyester par POCl_3 , l'ester éthylénique est obtenu avec 25 % environ de rendement . La saponification de cet ester donne un acide qui se présente sous forme d'une huile . On obtient , par recristallisation dans l'eau , puis plusieurs fois dans l'éther de pétrole , des feuilles, F.III-II3°, n'ayant pas le point de fusion abaissé par mélange avec l'acide provenant de la réaction de Fittig.

Cet acide a une structure certaine. En effet , la préparation de l'acide α -naphtyl-paraconique a été bien étudié et sa décarboxylation ne peut s'effectuer que d'une seule manière en créant une double liaison conjuguée par rapport au noyau naphtalénique . L'identité du point de fusion de l'acide obtenu selon Reformatsky et de l'acide obtenu selon Fittig démontre bien que la déshydratation de l'hydroxyester s'est opéré en β - γ du carboxyle . Ce phénomène peut s'expliquer par l'existence, dans la molécule, d'un système de doubles liaisons conjuguées . Cette position de la double liaison de la chaîne latérale facilite le couplage entre les doubles liaisons du naphtalène et le groupement CO du -COOH . La molécule possède ainsi beaucoup plus de stabilité.

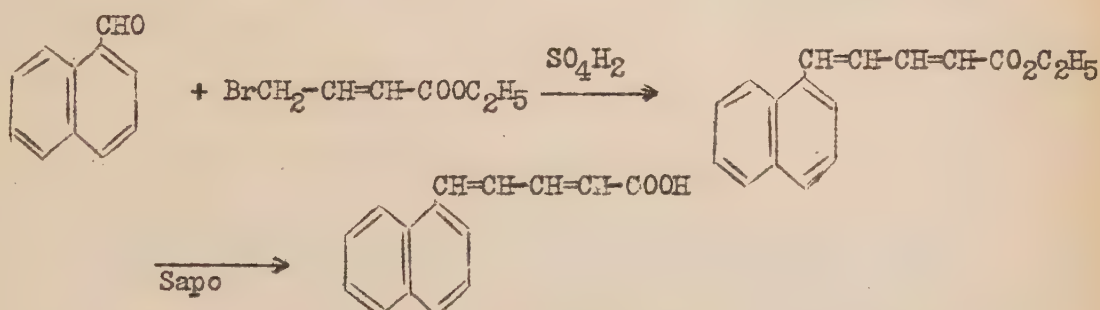
Cependant , en quantité très faible, deux autres acides ont pu être recueillis : l'un fond à 74-75°, l'autre à 130-131°. Nous pensons qu'il s'agit , pour ce dernier , de l'acide α -naphtyl-crotonique (Cf. Chapitre V)



-(α -naphtyl)5-pentadiène-2-4 oïque ou acide α -naphtyl-divinyl-carbonique



Dans le but d'étudier l'influence d'une double liaison supplémentaire sur la molécule d'acide α -naphtyl-acrylique, nous avons préparé l'acide α -naphtyl-divinyl-carbonique, par condensation de l'aldéhyde α -naphtolique avec le γ -bromo-crotonate d'éthyle, selon :

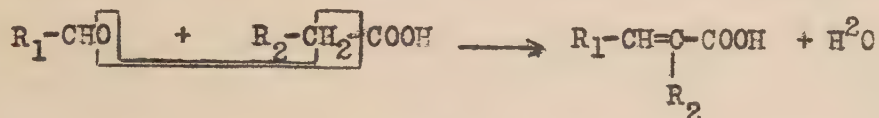


Nous avons effectué nos condensations soit dans le benzène anhydre déthiophéné, soit dans le toluène. Ce dernier solvant donne des résultats légèrement supérieurs au benzène. Nous avons également chauffé très longtemps le mélange des réactifs par rapport au temps habituel : 24 h. au lieu de 2-3 h. Enfin, craignant que la rectification de l'(α -naphtyl)5-hydroxy-5-pentène-2 oïte d'éthyle ne provoque une polymérisation, nous avons, après avoir éliminé l'aldéhyde en excès, saponifié directement l'ester brut. L'acide brut est un solide brun qu'on n'a pu recristalliser que dans l'acide acétique aqueux. Il faut de nombreuses opérations pour obtenir un point de fusion constant à 196°. L'acide se présente alors sous forme de cristaux jaune brun. L'étude spectrale confirme la position des doubles liaisons de la chaîne latérale.

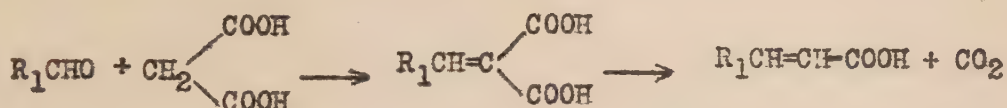
2°) Condensations maloniques

Parmi les méthodes d'allongement des chaînes linéaires, la condensation des dérivés halogénés avec les dérivés sodés des esters maloniques est l'une des plus fécondes et des plus accessibles. C'est pourquoi nous avons là aussi tenté plusieurs réactions sur les dérivés du naphthalène.

Nous rangeons aussi, sous cette rubrique, la réaction de Doebner qui est, comme nous l'avons déjà dit, une modification de la condensation de Perkin; cette dernière se formulant suivant:



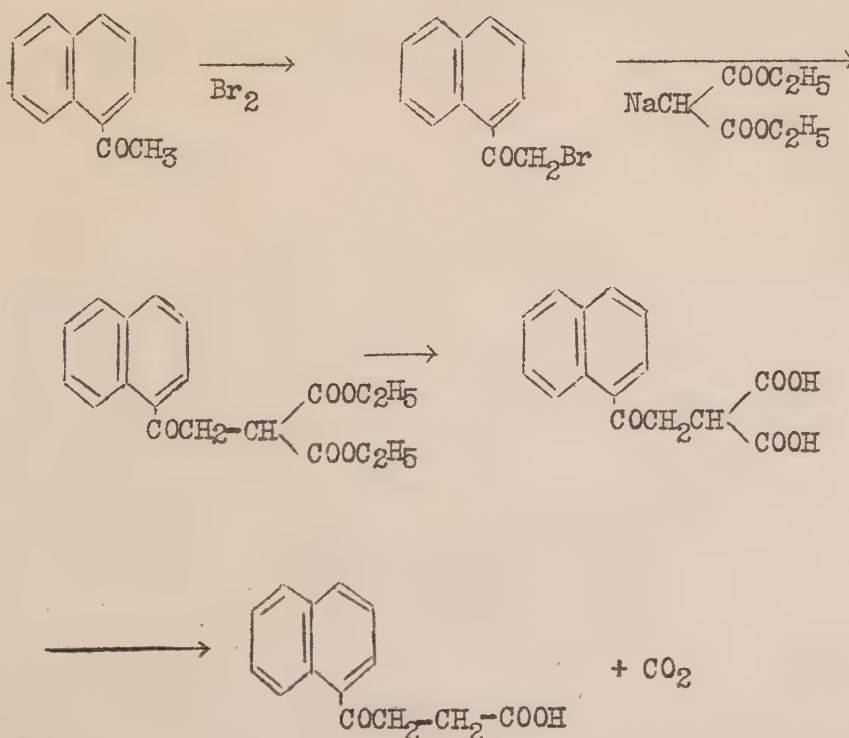
La réaction de Doebner emploie l'acide malonique, ce qui permet d'obtenir, par décarboxylation, des acides éthyléniques à chaîne droite, tels que :



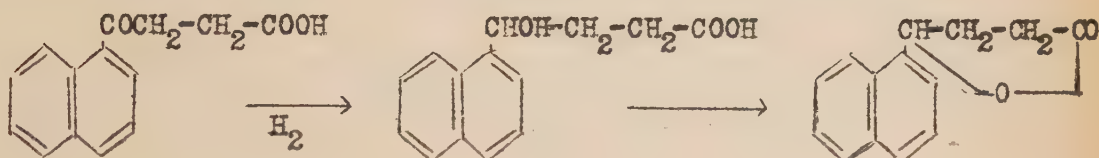
Nous avons effectué les essais suivants :

A) Condensations maloniques proprement dites :

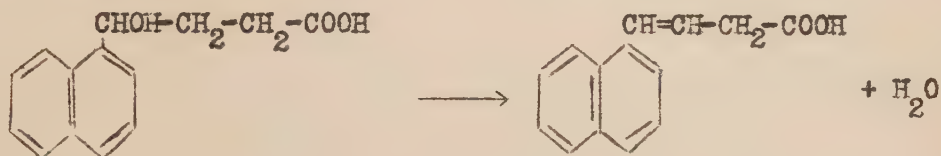
a) à partir de l' α -acétyl-naphtalène que l'on brome en milieu tétrachloro-carbonique, selon Radcliffe, Sherwood et Short (51). L' α -bromacétyl-naphtalène est alors condensé avec le malonate d'éthyle sodé en milieu benzénique. Après saponification et décarboxylation, on peut isoler l'acide α -naphtoyl-propionique. Nous avons :



Nous avons alors essayé de réduire le $-CO-$ par l'amalgame de sodium selon Pechmann (46). Ni l'hydroxy-acide, ni la lactone suivante n'ont été obtenus :

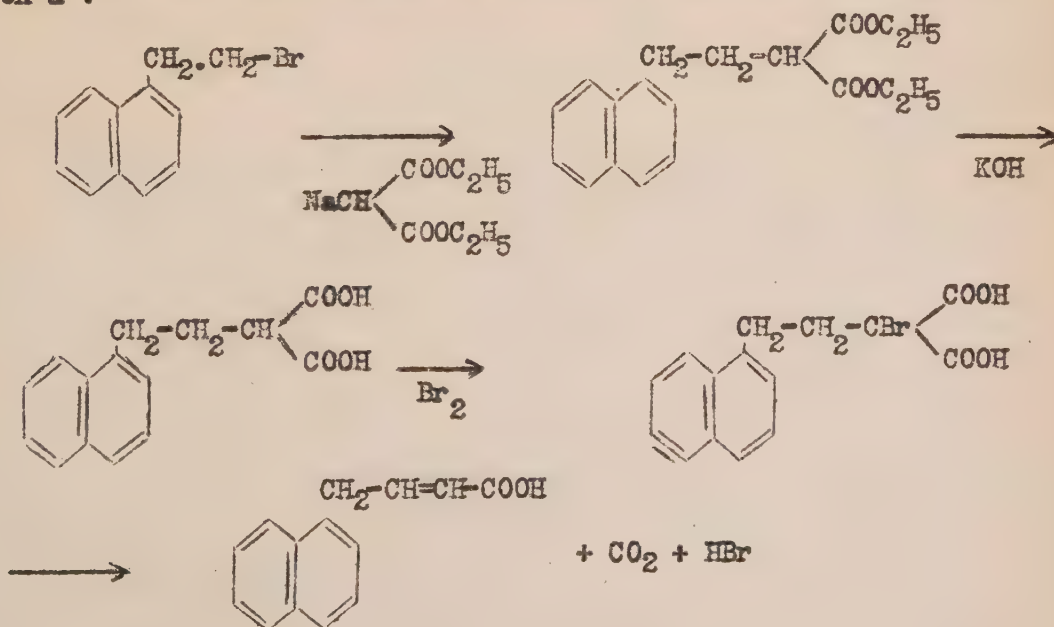


Notre but étant de réaliser :



Cette réaction n'a donc pas pu être utilisée dans ce but.

b) à partir de l'alcool α -naphtyl-éthyligène : ayant préparé cet alcool puis son bromure, nous avons condensé ce dernier avec le malonate d'éthyle sodé en milieu alcoolique et sous pression légère. On saponifie et le diacide obtenu est alors bromé en milieu acétique. Le brome devrait se fixer sur le carbone malonique dont l'H est fortement réactif. Par décarboxylation et débromhydratation, on pourrait obtenir l'acide α -naphtyl-crotonique d'où l'on peut facilement passer à l'acide α -naphtyl-isocrotonique. On a :

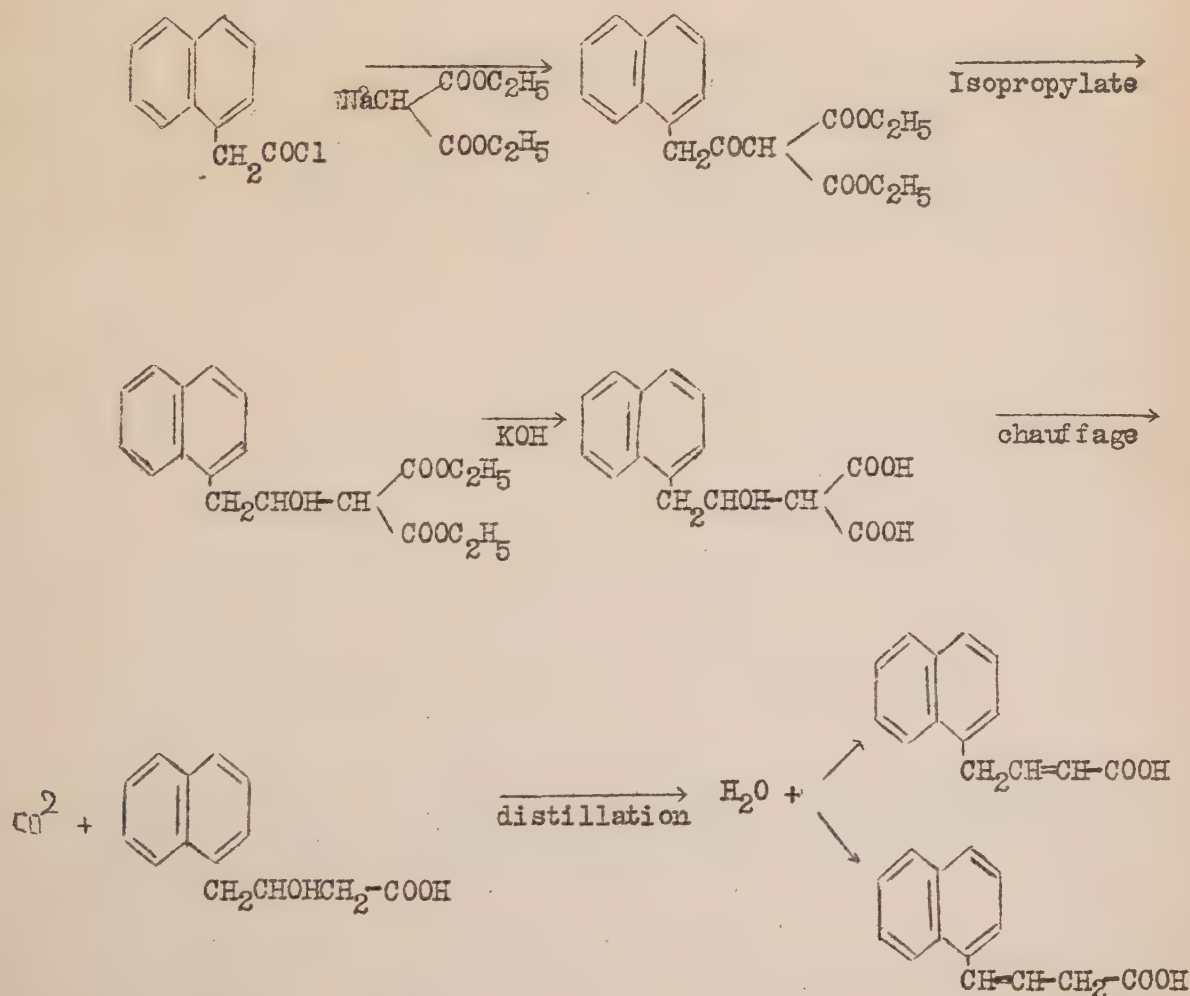


La première condensation s'effectue facilement mais la bromuration de l'acide malonique ne nous a pas donné de produit défini. Nous avons, malgré cela, décarboxylé et débromhydraté en traitant l'acide bromé après 1 h. de chauffage à 200°, avec une amine tertiaire. Le produit isolé ensuite n'a pas pu être identifié.

Cependant, en 1933, von Braun et Nelles (10) ont préparé par ce procédé l'acide α -naphthyl-acrylique, à partir de l' α -chloro-méthyl-naphtalène. Il faut remarquer que ce dernier a un caractère aromatique, alors que le nôtre est plutôt aliphatique.

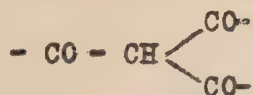
c) à partir du chlorure de l'acide α -naphthyl-acétique :

Dans le même esprit, la condensation de ce chlorure avec le malonate d'éthyle sodé doit permettre d'obtenir un diester cétonique dont on devrait pouvoir réduire la fonction cétone par l'isopropylate d'aluminium. Après saponification, une simple distillation devrait d'abord décarboxyler puis déshydrater l'acide β -alcool ainsi formé selon :





Malheureusement après la condensation malonique la molécule présente le groupement

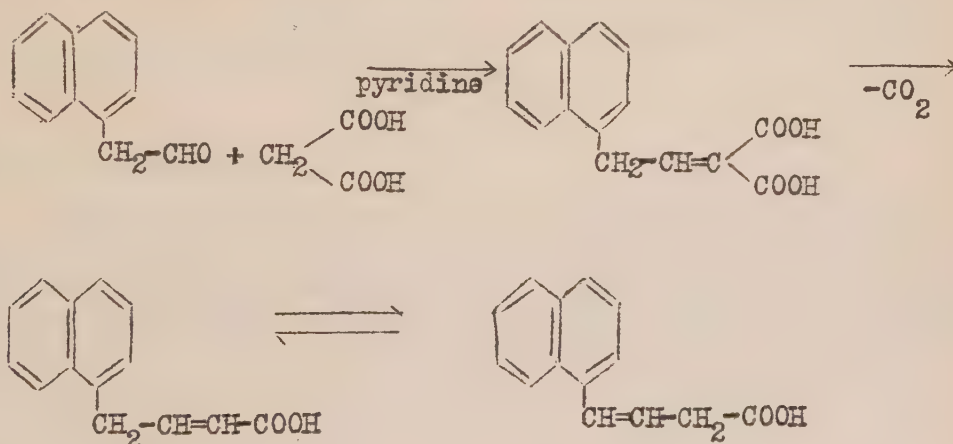


Le CH entre les 3 CO doit être très fragile et l'isopropylate étant un agent alcalin coupe la molécule en redonnant de l'acide α -naphtyl-acétique.

B) Réaction de Doebner :

La condensation de l'acide malonique avec des aldéhydes aliphatiques variés a été tout d'abord effectuée. L'emploi de la pyridine comme solvant (dans ce cas, cette condensation est la réaction de Doebner) a permis d'obtenir d'excellents rendements en acides α - β -éthyléniques. Des traces d'isomères β - γ ont pourtant été décelées chaque fois.

L'emploi d'aldéhydes arylaliphatiques pose le problème de la position de la double liaison. Vorlander et Frichter (70,22) ont montré dans leurs travaux sur la phényl-acétaldéhyde que le produit obtenu par condensation avec l'acide malonique consistait presque essentiellement en acide phényl-isocrotonique, donc en dérivé β - γ éthylénique. Utilisant l' α -naphtyl-acétaldéhyde, nous pouvons avoir en effet les deux schémas suivants :



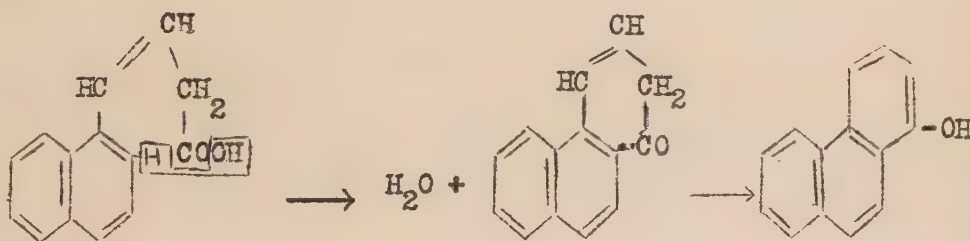
Comme dans le cas du dérivé benzénique et comme dans celui de la déshydratation de l'hydroxyester obtenu selon Reformatsky (52), le dérivé β - γ est obtenu en majorité. Mais le dérivé α - β a été

cependant isolé en quantité suffisante pour le caractériser . Il est évident qu'il s'agit encore , dans cette isomérisation, d'un phénomène dû à l'arrangement conjugué des doubles liaisons.

La condensation s'est effectuée de la façon suivante : Les réactifs sont chauffés jusqu'à cessation du dégagement de CO_2 et le mélange réactionnel est traité par SO_4H_2 glacé . Après deux recristallisations , dans l'eau puis dans l'éther de pétrole , on obtient, avec 50% de rendement, l'acide α -naphtyl-isocrotonique fondant à 112-113° , n'ayant pas son point de fusion abaissé avec les acides obtenus selon Reformatsky et Fittig (ce qui montre l'isomérisation de la double liaison) . Nous avons obtenu aussi un acide fondant à 131°, puis à 133-135° que l'on avait déjà trouvé dans la synthèse de Reformatsky . L'isomérisation de l'acide

α -naphtyl-crotonique en vinyl-acétique n'est donc pas totale , cependant cette fraction non transformée ne représente environ qu'1 % du produit de la réaction.

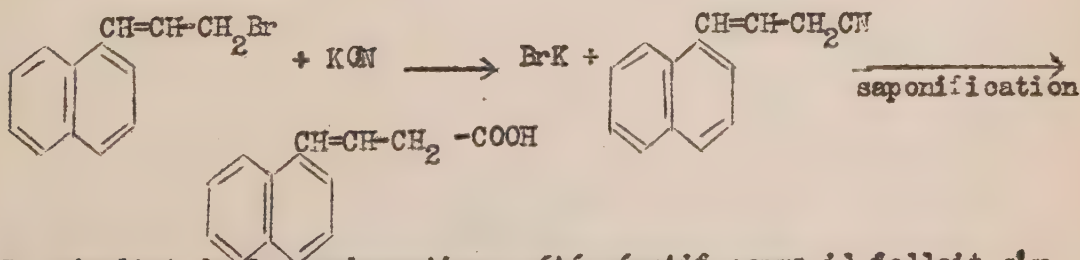
De plus , l'acide $\beta\gamma$ chauffé à 340° pendant 1/4 d'h. se déshydrate en phénanthrol-1 que nous avons facilement identifié



Le bilan de la réaction serait donc un mélange de 99 % d'acide $\beta\gamma$ et de 1 % d'acide α - β -éthylénique.

3°) Autre condensation :

Nous avons essayé de préparer , en partant de l' α -naphtyl-1-propanol-2, l'(α -naphtyl)1-bromo-3-propène-1. Nous n'avons pas réussi à isoler un composé bien défini , mais nous avons cependant tenté une condensation avec le cyanure de potassium, suivie d'une longue saponification pour aboutir à l'acide α -naphtyl-isocrotonique, selon



Le résultat de la condensation a été négatif comme il fallait s'y attendre.

CHAPITRE III

ACIDES A CHAÎNE ETHYLENIQUE SUBSTITUÉE

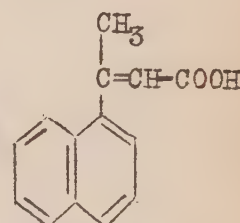
Ces acides ont la même structure générale que ceux décrits dans le chapitre précédent. Ils comportent seulement des substitutions en plus des doubles liaisons sur la chaîne aliphatique. L'effet de ces substitutions peut être appréciable au point de vue activité phytohormonale, car elles créent une dissymétrie dans la molécule pouvant influencer la progression de la substance dans les cellules.

Les substitutions que nous avons introduites sont de trois sortes :

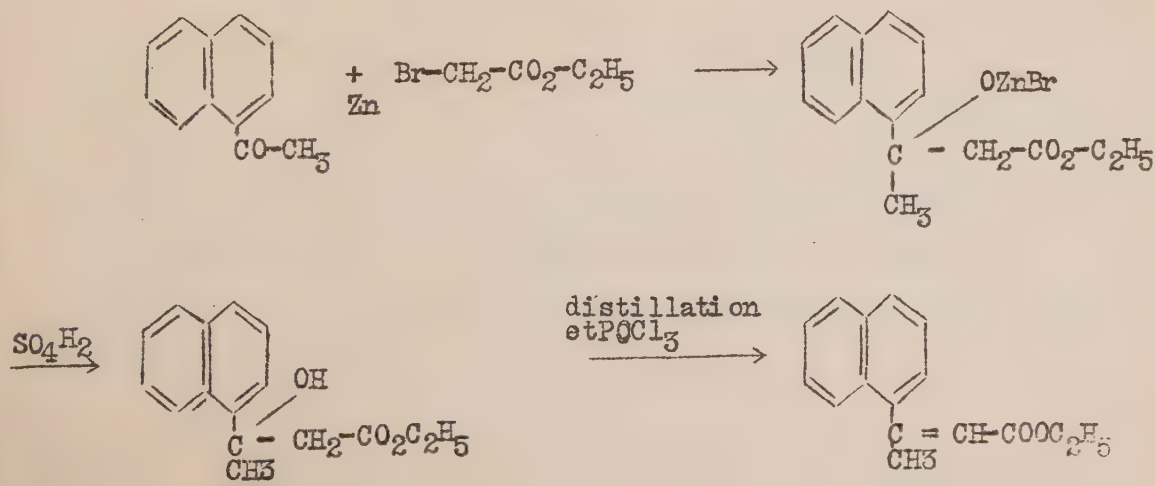
- radicaux aliphatiques, surtout le groupement méthyle
- groupement carboxyle
- groupement hydroxyle. Il s'agit essentiellement de l'acide α -naphthyl-pyruvique qui peut rentrer dans cette catégorie, si on le considère sous sa forme énolique.

I°) Substituants aliphatiques

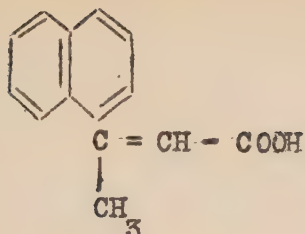
I) Acide (α -naphthyl)3-méthyl-3-acrylique



Cet acide dérive immédiatement de l'acide α -naphthyl-acrylique. Préparé suivant le schéma:



saponification
→



Il a été obtenu, selon le même procédé, quelques mois avant nous, par H. Barrera di Costa (6). Ce dernier a trouvé que le point de fusion de son acide passait de 85° à 185° après irradiation ultraviolette. La même forme fondant à 185° a été obtenue directement par Look et Gergely (36). Les résultats, obtenus par nous-même, se rapprochent, à de petites différences près, de ceux de Barrera, en ce sens que nous avons pu isoler aussi les 2 composés dont l'un est probablement la forme trans et l'autre la forme cis. Il est évident qu'il est difficile d'affirmer que tel composé possède une structure spatiale certaine. H. Barrera parle en effet de forme "allo" pour le dérivé fondant à 185°. Il est probable, puisque l'irradiation ultraviolette qui consiste en un apport d'énergie fait varier le point de fusion de l'acide, que l'on passe du dérivé trans au dérivé cis, le cas contraire n'étant pas courant. De plus, le composé ainsi obtenu se cyclise facilement en indone, ce qui est une preuve de plus en faveur de la structure cis.

Mais d'autre part, Nivart et Havinga (44), ayant soumis à l'irradiation des corps tels que le stilbène, l'acide cinnamique et l'acide α -naphthyl-acrylique, ont toujours constaté que les dérivés cis obtenus fondaient à des températures inférieures aux températures de fusion des dérivés trans.

De plus, il nous faut signaler encore deux anomalies : le point de fusion de 85° est extrêmement bas en comparaison de celui de l'acide (β -naphthyl)3-méthyl-3-acrylique qui est 170°. Il est rare qu'entre dérivés de l' α -naphthyle et du β -naphthyle, il existe une telle différence. Le dérivé saturé, c'est-à-dire l'acide (α -naphthyl)3-butyrique fondant à 108° a donc un point de fusion supérieur au dérivé éthylénique alors qu'habituellement l'inverse se produit.

Etant donné ces faits, nous avons pensé que des essais biologiques pourraient peut-être éclaircir le problème de la structure de cet acide. Havinga et Nivart (44) ont en effet mis en relief l'activité phytohormonale de certains dérivés cis et la passivité des dérivés trans correspondants. Réservant nos considérations physiologiques pour un chapitre ultérieur, nous dirons simplement que la méthode biologique d'investigation n'a pas permis de distinguer définitivement les deux isomères. En effet, leur action négative sur un test d'activation ne résout pas la question.

Nous considérerons donc pour le moment que le dérivé pouvant

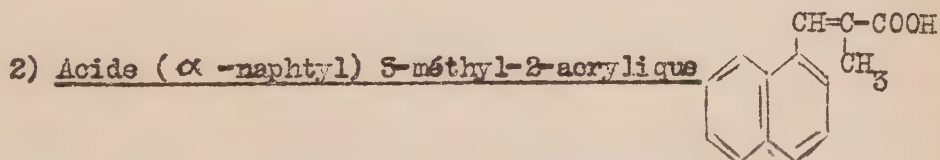
se transformer par irradiation U.V. est le dérivé trans, le plus stable et que le dérivé obtenu est le dérivé cis. Le premier fond à 90° et présente un maximum d'absorption à 284 mμ, le second fond à 196° son maximum est à 282 mμ et son E (absorption maximum) a beaucoup diminué, ce qui est normal, les dérivés cis ayant un E très inférieur à celui des dérivés trans correspondants.

Nous donnerons maintenant brièvement nos résultats : l'hydroxy-ester brut est rectifié et traité directement par POCl_3 . L'ester éthylnique est obtenu avec 76-80 % de rendement. Cet ester a le même point d'ébullition que l'hydroxyester, ce qui amène à penser que durant la rectification il y a déjà eu déshydratation.

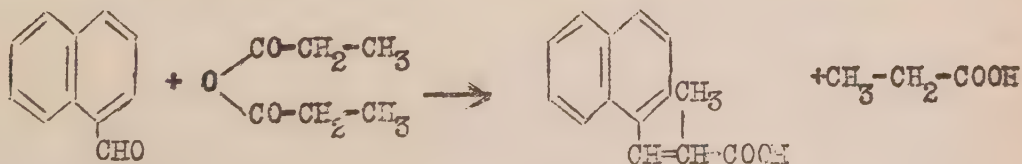
La saponification de cet ester nous a conduit à un acide précipitant sous forme d'une gomme. Divers essais de recristallisation ont été tentés :

- dans l'alcool aqueux, puis l'éther de pétrole, on obtient un acide bien cristallisé blanc - F. 90°
- dans l'acide acétique puis l'éther de pétrole, le même résultat est à signaler. Le rendement total en acide par rapport à la cétone mise en réaction est de l'ordre de 20 à 30 %.

L'irradiation ultraviolette de l'acide fondant à 90° nous a donné un dérivé fondant à 196° légèrement jaune dont la courbe d'absorption dans l'U.V. présente un maximum à 282,5 mμ au lieu de 284 et dont le E a beaucoup diminué, ce qui est normal, les dérivés cis ayant un E très inférieur à celui des dérivés trans correspondants.

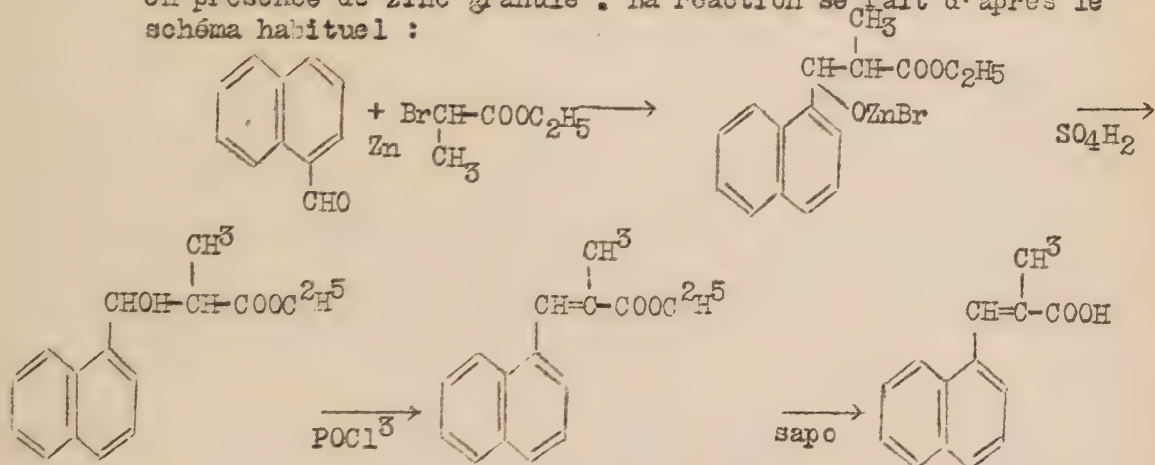


Cet acide, isomère de l'acide précédent, a été préparé pour la première fois par Roussel (56). Ce dernier, dans le but d'obtenir de l'α-propéryl-naphtalène, faisait réagir un mélange d'aldéhyde α-naphtolique et d'anhydride propionique en présence de propionate de sodium, selon :



Par décarboxylation, il obtenait alors le dérivé cherché. Signalons que toute la réaction se faisait en un seul temps par suite de la température élevée du milieu réactionnel et Rousset ne mentionne l'obtention de l'acide que comme un produit secondaire.

Voulant généraliser la réaction de Reformatsky à l'obtention de dérivés du naphthalène à chaîne éthylénique, nous avons condensé l' α -naphtalaldéhyde avec l' α -bromo-propionate d'éthyle en présence de zinc granulé. La réaction se fait d'après le schéma habituel :

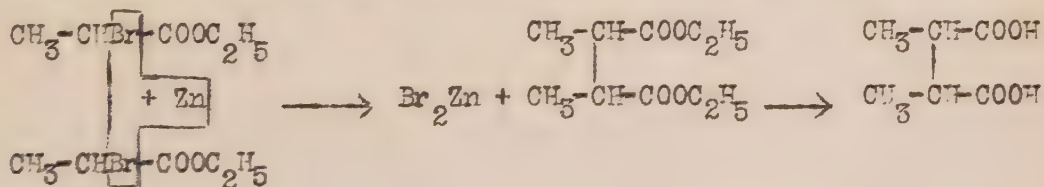


La condensation est terminée au bout de 4h. d'ébullition et contrairement à certaines réactions de Reformatsky ; le milieu n'est pas entré en autoébullition au commencement de la condensation.

L'hydroxyester n'a pas été isolé mais déshydraté directement, l'ester éthylénique est alors obtenu avec 57 % de rendement.

La saponification permet d'obtenir un acide brut fondant à $137-140^\circ$. D'après Rousset le point de fusion de l'acide pur serait 150° après recristallisation dans le benzène.

Mais nous avons pensé qu'une réaction secondaire pouvait se produire lors de la condensation de Reformatsky selon :



En effet, il peut se former par élimination de bromure de zinc entre deux molécules d' α -bromo-propionate un peu d'acide α - α' -diméthyl-succinique. Cet acide existe sous deux formes

F. 129° et F. 209° solubles dans l'eau bouillante.

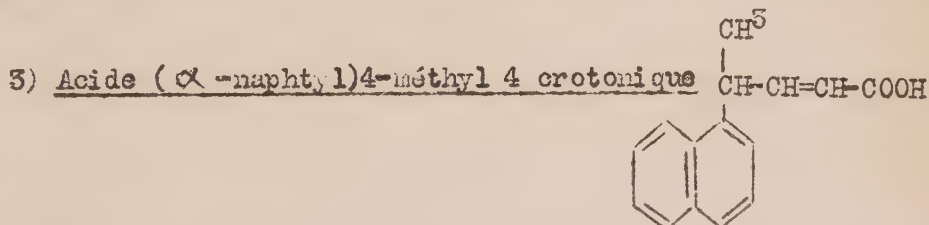
L'acide brut a donc été traité par l'eau bouillante. Ce qui n'est pas soluble est recristallisé dans le benzène et fond à 148-149°. De l'eau bouillante précipite un produit blanc. On le traite par l'éther de pétrole et l'on obtient :

- une petite fraction F. 129°
- une fraction importante : F. 148-149° (c'est de l'acide entraîné)
- une autre fraction F > 200° (206-207°)

Le dosage de l'acide fondant à 148-149° par NaOH N/20 confirme qu'il s'agit bien de l'acide (α-naphtyl)3-méthyl-2-acrylique. Mais les fractions fondant à 129 et 209° ont également des poids moléculaires voisins de 212. Ces fractions contiennent donc un minimum d'impuretés, suffisant cependant pour modifier le point de fusion, ou bien encore on a affaire à des isomères éthyléniques de l'acide (α-naphtyl)3-méthyl-2-acrylique. Les spectres U.V. de ces différentes fractions ont été faits: les maxima ont des valeurs voisines :

F. 129°	302,5 mμ
F. 149°	305 mμ
F. 209°	317,5 mμ

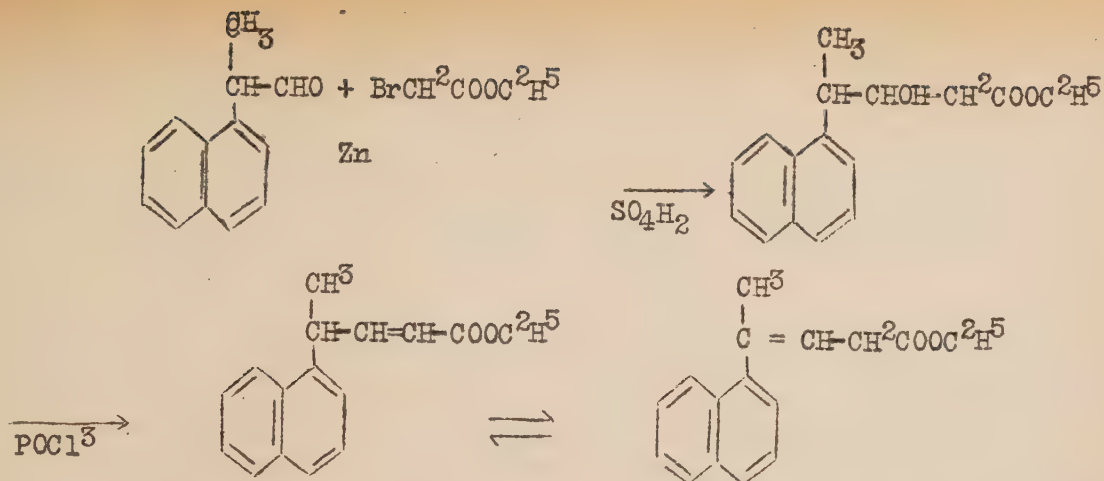
Il se pourrait que les acides F. 149° et F. 209° soient les deux isomères éthyléniques alors que la fraction F. 129° serait de l'acide F. 149° contenant quelques impuretés. Dans ce cas, il ne semble pas que l'hypothèse de la formation d'acide diméthyl-succinique puisse être retenue. Nous essaierons plus loin de tirer une conclusion à partir des essais biologiques en faisant agir le dérivé obtenu le plus abondamment sur les tests d'inhibition et de croissance.



Cet acide a pu être obtenu à partir de l'(α-naphtyl) 2 propanaldéhyde et nous avons effectué deux synthèses différentes.

- par réaction de Reformatsky
- par réaction de Doebner

a)- Réaction de Reformatsky. Suivant le schéma général, on a

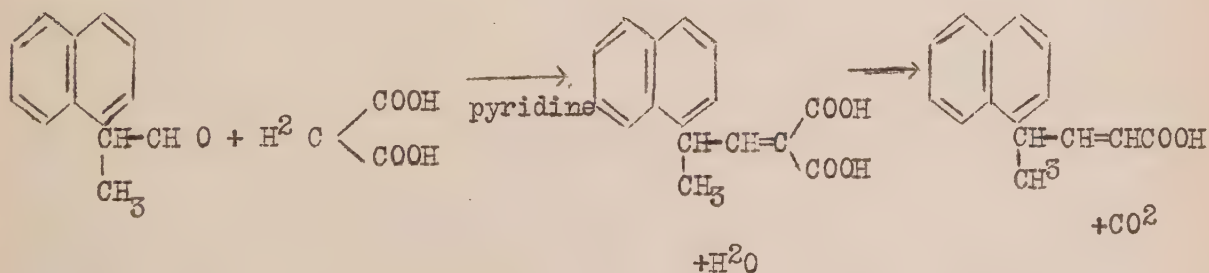


La déshydratation peut s'effectuer dans ce cas de deux manières. On pourrait penser en effet que cette opération se produit d'une manière préférentielle pour créer une double liaison conjuguée avec le noyau naphthalénique, assurant ainsi une certaine stabilité à la molécule. Mais nous avons obtenu des produits différents en effectuant cette condensation et la réaction de Doebner. Nous avons également préparé (voir Chap. III, 2°) l'acide dont la double liaison est conjuguée sans aucun doute. Ces dérivés ont tous des propriétés diverses et nous avons été obligé de formuler de nombreuses hypothèses.

Effectuant la réaction selon Reformatsky, nous avons obtenu les résultats suivants : Après 4h. d'ébullition, le chauffage est stoppé et l'hydroxyester formé est directement déshydraté. Après saponification, on obtient une gomme qui est l'acide brut. Une recristallisation dans l'eau donne des cristaux blancs F. 160-161°, le rendement est d'environ 20 %.

La courbe du spectre U.V. montre un maximum à 285 mμ. Mais les résultats analytiques seraient en accord avec un hydroxy-acide. Il faudrait alors admettre qu'il n'y a pas eu déshydratation.

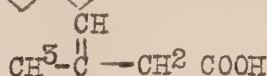
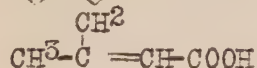
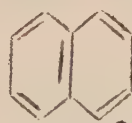
b) Réaction de Doebner : Nous avons effectué la même réaction qu'avec l'aldéhyde α-naphtylacétique. On a :



L'acide brut obtenu sous forme d'une gomme est traité par l'eau bouillante. Mais dans ce cas, l'eau élimine seulement des impuretés et on recristallise la gomme purifiée dans le chloroforme. L'acide fond alors à 131-132°.

Les acides obtenus par les deux réactions précédentes ont été examinés aux rayons U.V. La courbe du spectre U.V. présente un maximum à 285mμ pour l'acide F. 160° et à 280mμ pour l'acide F. 131°. Nous présumons que l'acide obtenu selon Reformatsky est le β -hydroxy-acide, tandis que selon Doebner l'acide éthylénique correspondant est obtenu. Nous verrons dans un chapitre ultérieur que le radical méthyl substituant le carbone vicinal du noyau semble ramener la valeur du maximum d'absorption de la courbe U.V. à 280mμ, dans tous les cas. Nous ne pourrions donc pas utiliser les données spectrales pour décider de la place de la double liaison. Cependant par la réaction de Stobbe, nous avons obtenu l'acide α -naphtyl-méthyl-vinyl-acétique où la place de la double liaison ne peut pas faire de doute. Les deux dérivés n'ayant pas le même point de fusion, nous attribuons donc à l'acide fondant à 131° la structure crotonique. De plus une oxydation permanganique de cet acide nous a permis d'isoler un acide qui n'est pas l'acide α -naphtyl-acétique que l'on devrait obtenir si l'on oxydait le dérivé isocrotonique.

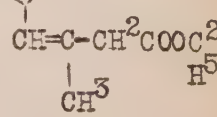
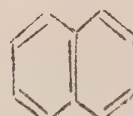
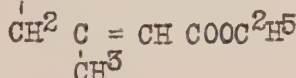
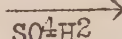
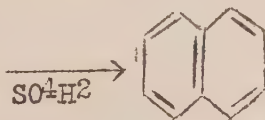
4) Acides (α -naphtyl)4-méthyl 3 crotonique et isocrotonique



Ces deux acides qui ne diffèrent que par la place de la double liaison dans la chaîne aliphatique ont été obtenus par condensation de Reformatsky au moyen du zinc entre l' α -naphtylacétone et le bromacétate d'éthyle suivant :



Zn



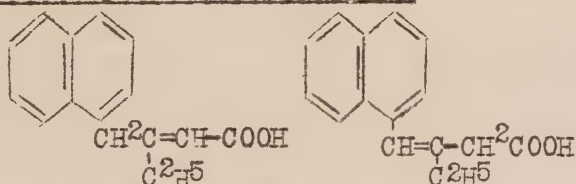
Nous avons remarqué que cette condensation nécessite un long chauffage : 20 h. d'ébullition au lieu de 3 à 4 h. habituellement . L'ester brut avant traitement par POCl_3 (il peut y avoir déjà déshydratation partielle lors de la rectification (53)) est obtenu avec 55-56 % de rendement . La déshydratation puis la saponification du produit obtenu nous ont conduit à un mélange d'acides crotonique et isocrotonique . D'après Organic Synthesis, Kon et Margund (34) signalant l'influence de l'agent déshydratant sur l'orientation de cette déshydratation . Nous admettons en plus l'influence de la conjugaison des doubles liaisons . Nous avons déshydraté l'ester brut avec POCl_3 . Ce dernier réactif donnerait d'après les auteurs ci-dessus plus de 50 % de dérivé $\alpha\beta$ -éthylénique .

Le mélange d'ester non saturé est alors obtenu avec 45 à 60 % de rendement . La saponification donne un mélange des deux acides qui se présente sous forme d'une huile brune épaisse.

La séparation par cristallisation fractionnée a été essayée sans succès . Seule peut-être la distillation du mélange permettrait une séparation grossière des deux dérivés . Mais nous n'avons pu effectuer cette opération car nous ne disposons pas de beaucoup de matière première.

Nous avons préféré hydrogéner le mélange sur nickel Raney comme nous le verrons plus loin . Le dérivé obtenu cristallisé et dont les données analytiques sont satisfaisantes nous montre bien que nous avons obtenu un mélange d'acides non saturés.

5) Essai de préparation des acides (α -naphtyl)4-éthyl 3 crotonique et isocrotonique



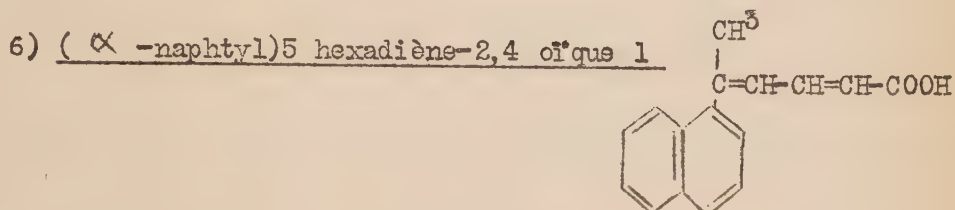
Nous avons tenté cette réaction pour étudier l'influence de la longueur de la chaîne latérale R sur le rendement de l'acide ramifié obtenu selon Reformatsky en partant de cétone: $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}$

Un premier essai ne donne pas de résultat après 6 h. d'ébullition bien qu'il y ait eu autoébullition du mélange réactionnel pendant 1/4 d'h. Mais après le traitement acide habituel, la cétone mise en réaction fut récupérée en totalité.

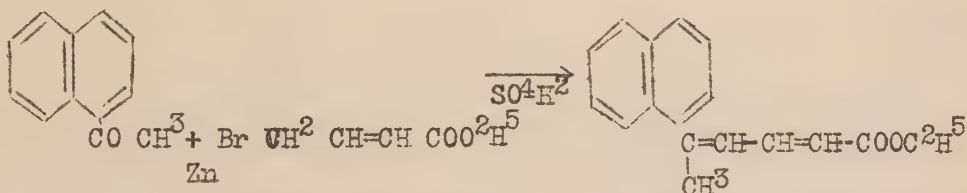
En augmentant la durée de chauffage jusqu'à 24 h. nous n'avons pas eu plus de succès.

Il semble donc que la condensation des cétones de formule

$\text{Ar-CH}_2\text{-CO-R}$, avec le bromacétate d'éthyle, s'effectue uniquement quand R ne contient qu'un atome de carbone et est inhibée dès que le radical devient plus long.



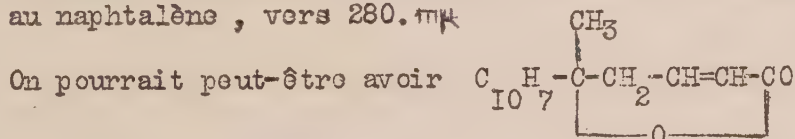
La préparation de cet acide diffère seulement de l' α -naphtyl-divinyl-carbonique par l'adjonction d'un radical méthyle sur la chaîne aliphatique a été tentée par condensation de l' α -acétyl-naphtalène et du γ -bromocrotonate d'éthyle, selon :



La réaction s'amorce assez fortement après un léger chauffage des réactifs, mais au bout de 2 h. il semble qu'il y ait une polymérisation car le milieu réactionnel s'épaissit notablement. On peut récupérer un peu de la cétone de départ mais aussi une huile à haut point d'ébullition. Cette dernière déshydratée et saponifiée conduit à un acide brut pâteux.

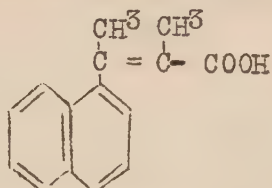
Un essai de cristallisation dans l'acide acétique et l'eau nous a donné quelques cristaux blancs jaunâtres fondant à 208-209°, puis le reste de la masse reprécipite sous forme huileuse et nous n'avons rien pu tirer de ce magma après divers essais de purification et de recristallisation.

La courbe du spectre U.V. présente un maximum à 265 μ . Il semblerait que nous avons alors affaire à un dérivé ne possédant pas une fonction acide libre, car même s'il n'y avait aucune conjugaison de doubles liaisons, on devrait retrouver le maximum correspondant au naphthalène, vers 280. μ .

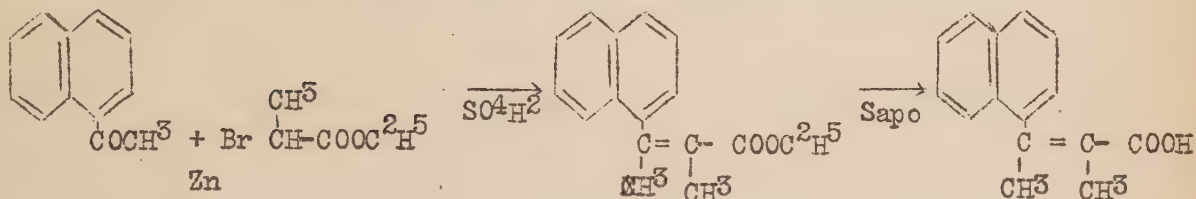


formule en accord avec l'analyse élémentaire.

7) Essai de préparation de l'acide (α -naphtyl) 3-diméthyl-2-3-acrylique



Nous avons tenté de synthétiser cet acide en réalisant:

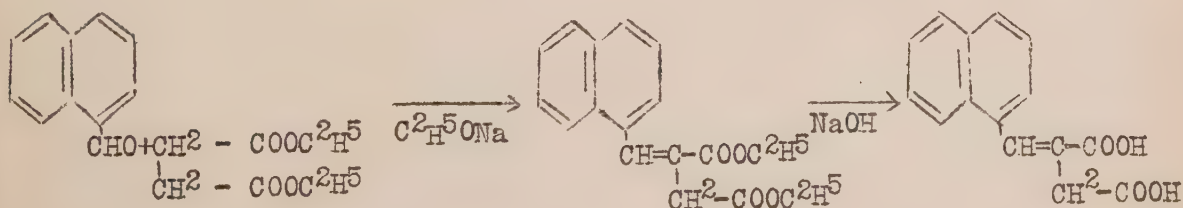


Après une ébullition de 3 h., presque tout le zinc est consommé, donc le rendement de la condensation doit être excellent. On déshydrate directement et on n'isole pas l'hydroxyester qui, si l'on considère l'encombrement de la chaîne latérale, ne serait sans doute pas stable. L'ester éthylénique est une huile rouge obtenue avec un excellent rendement. La saponification conduit à un acide brut huileux impossible à recristalliser.

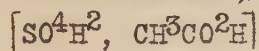
2°) Diacides à chaîne latérale éthylénique

Ces dérivés sont essentiellement des produits de la réaction de Stobbe. Cette réaction qui met en jeu un composé carbonylé avec le succinate d'éthyle en présence d'un alcoolate alcalin, bien que s'effectuant suivant un schéma très simple, donne néanmoins naissance à de nombreux dérivés.

Mlle D. Billet, dans une mise au point récente, (8) a fait le point de toutes ces possibilités. Nous avons, en ce qui nous concerne, l'intention d'utiliser la réaction pour préparer l'acide α -naphtyl-vinylacétique qui pourrait être théoriquement obtenu selon la réaction de Stobbe.



décarboxylation



Malheureusement l'acide α -naphtyl-itaconique qui constitue le produit de réaction du 2ème stade de cette synthèse n'a pas pu être décarboxylé, ce qui est d'ailleurs un fait général pour les acides itaconiques obtenus à partir d'un aldéhyde. Et c'est à la réaction de Fittig (réaction similaire mais en milieu acide, déjà citée dans la synthèse de l'acide α -naphtyl-vinyl-acétique p.23° qu'il a fallu s'adresser.

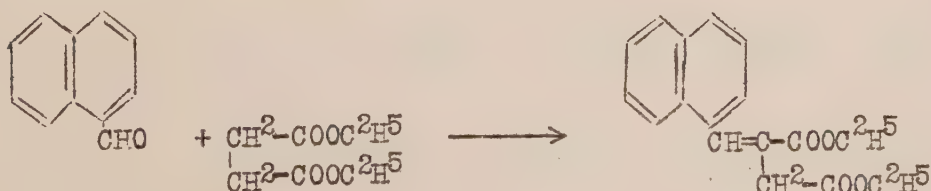
Néanmoins, nous avons repris la réaction de Stobbe dans le but d'en préciser quelques points :

- rendement en acide itaconique en fonction de l'alcoolate alcalin utilisé comme agent de condensation. Nous avons utilisé deux alcools : éthylique et tertiaire butylique et trois métaux alcalins : Na, K et Li.
- produits de réaction formés; à cette occasion, nous avons mis en évidence l'impossibilité de décarboxyler l'acide α -naphtyl-itaconique
- activité phytohormonale de cet acide.

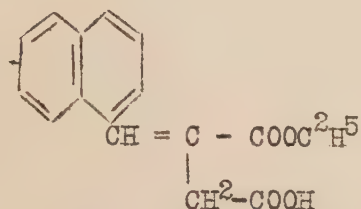
En outre, plusieurs auteurs ont signalé le fait de la non décarboxylation des acides itaconiques non substitués. De récents travaux américains ont montré toutefois que cette décarboxylation était plus facile pour les acides substitués et qu'elle était fonction de la composition du milieu décarboxylant. Nous avons pensé effectuer la réaction de Stobbe avec l' α -acétyl-naphtalène afin d'obtenir l'acide γ (α -naphtyl) γ -méthyl-itaconique d'une part et, par décarboxylation, l'acide γ (α -naphtyl) γ -méthyl-vinylacétique d'autre part.

I) Condensations avec l'aldéhyde α -naphtalique

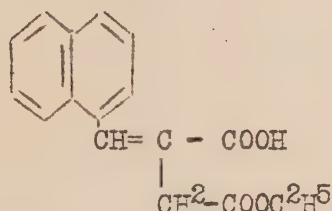
La réaction théorique, déjà citée plus haut, (formule p.44) est:



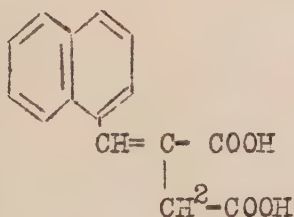
Le milieu réactionnel étant alcalin, il s'ensuit une saponification douce qui conduit au semi-ester auquel on peut attribuer la structure suivante :



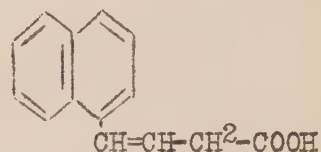
avec production en quantité beaucoup plus réduite de



Nous n'avons pas cherché à isoler les deux semi-esters, voulant aboutir au diacide et si possible à l'acide α -naphtyl-vinyl-acétique. Pour cela, nous avons traité le mélange des semi-esters par l'acide bromhydrique en milieu acétique selon Johnson(28). Il doit se produire une décarboxylation et une saponification. On obtient alors :



et l'on devrait obtenir

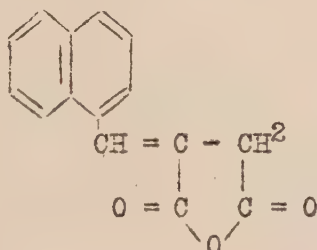


Ce traitement acide a donné naissance à des produits dont le nombre est variable selon l'agent de condensation utilisé. Néanmoins, nous avons pu trouver constamment deux dérivés que nous avons essayé d'isoler et de caractériser comme suit :

La solution acide, après enlèvement de la majeure partie du solvant, est reprise par l'eau et traitée par l'éther. Cette solution étherée est lavée :

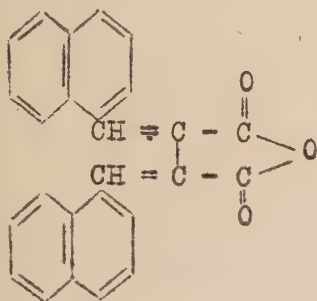
a) par du bicarbonate de sodium à 5 %. La solution sodique acidifiée laisse précipiter un solide blanc, s'essorant facilement.

Il recristallise dans l'eau de chaud à froid mais la détermination de son poids moléculaire par la soude N/20 ne donne des résultats qu'après deux dissolutions successives dans le bicarbonate, reprécipitation et recristallisation. Le poids moléculaire de 254-260 trouvé correspond à celui de l'acide α -naphtyl-itaconique. Il fond à 208°-210° (inst.). Son spectre U.V. présente un maximum d'absorption à 302m μ , ce qui montre l'existence d'une double liaison conjuguée par rapport au noyau naphthalénique. De plus cet acide traité par l'anhydride acétique à chaud donne l'anhydride itaconique qui, recristallisé dans l'acide acétique, sous forme de plaquettes jaunes, fond à 169°. Le spectre U.V. de cet anhydride dans le chloroforme présente un maximum d'absorption à 346m μ , supérieur à celui de l'acide du fait de la conjugaison non seulement de la double liaison de la chaîne latérale mais encore des liaisons C = O et du fait que (O) est égal à (-CH=CH-) ainsi que le montre le schéma ci-dessous :

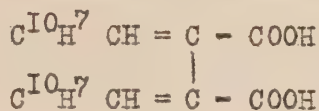


b) par le carbonate de potasse à 5 %. Après avoir lavé la solution étherée au bicarbonate jusqu'à ce que, par acidification, on n'observe plus de précipité blanc, on lave une fois à l'eau puis par du carbonate de potassium 5 %. La solution potassique devient immédiatement brune. L'acidification laisse précipiter un acide brun floconneux plus ou moins foncé, très difficile à essorer. Nous appellerons désormais ce précipité : substance M. La substance M ne peut être obtenue en poudre qu'après un long séchage sous vide. De nombreux essais de recristallisation ont été tentés, mais aucun n'a abouti à des résultats positifs. Nous pensons avoir affaire à un mélange d'acides. Mais, alors que pour l'acide itaconique, très peu d'impuretés souillent le produit, pour le mélange M, la purification par dissolution dans le bicarbonate et reprécipitation répétée deux ou trois fois, ne semble pas possible. On peut alors essayer de caractériser certains produits dans le mélange. Traitant le mélange M par l'anhydride acétique à l'ébullition, on verse le tout dans un excès d'eau. Par refroidissement, un solide brun précipite, qui, essoré et recristallisé dans l'acide acétique, se présente sous forme de petits cubes brun foncé fondant à 191-195°. Ce dérivé, déjà obtenu par Monsieur C. Mentzer en traitant par le chlorure d'acétyle le diacide résultant de la condensation d'une

molécule de succinate d'éthyle avec deux molécules d'aldéhyde α -naphtoïque, peut être considéré comme un fulgide, corps dont la couleur varie avec le nombre de doubles liaisons conjuguées et avec les noyaux constituant le squelette fulginique. Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par le très fort pouvoir colorant du dérivé dans tous les solvants et la courbe du spectre d'absorption ultra-violet qui présente deux maxima à $325m\mu$ et à $413m\mu$, ce qui indique une très forte conjugaison de groupements chromophores.



Le fait de préparer ce fulgide à partir du mélange M prouve donc l'existence dans ce mélange de l'acide fulginique



Un autre dérivé amorphe fondant à 243° , jaune orangé a pu être également isolé à partir du mélange M, mais dans certains cas seulement. Monsieur C. Mentzer l'a identifié comme étant le diacide cité plus haut, mais un dosage alcalimétrique et un traitement par le chlorure d'acétyle n'ont pas confirmé cette hypothèse.

Nous donnerons maintenant, après une description du mode opératoire réactionnel, les résultats obtenus avec les divers agents alcalins de condensation :

- Alcoolate de sodium : acide α -naphtyl-itaconique, rendement 15,5 %. Mélange M, rendement 40 %, à partir duquel on peut préparer l' α -naphtyl-fulgide.

On obtient également un produit insoluble après décarboxylation, recristallisable dans l'alcool, fondant à 270° et un produit brun qui précipite après lavage de la solution étherée par les deux solutions alcalines. Ce dernier doit être la lactone, sa quantité est négligeable.

- Terbutylate de sodium : acide α -naphtyl-itaconique, rendement 6 %. Mélange M, rendement 80 %, le fulgide peut être obtenu

- Alcoolate de potassium : acide itaconique, rendement 8,5 %
Mélange M, rendement 76 %, (le fulgide est obtenu)

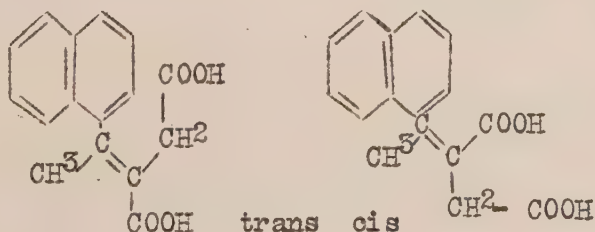
On retrouve le produit fondant à 270° qui forme environ 10 % du produit final.

- Terbutylate de potassium : acide itaconique, rendement 17 %
Mélange M, rendement 40 %, (le fulgide est obtenu)
- Alcoolate de lithium : le semi-ester est dans ce cas hétérogène. Traité par le benzène, il donne deux fractions:
1) une fraction soluble qui contient uniquement de l'acide itaconique 4 %
2) une fraction insoluble qui laisse précipiter le mélange M 15 %. Le fulgide ne peut être obtenu. Le corps amorphe, F. 243°, apparaît à sa place.
- Terbutylate de lithium : acide α -naphtyl-itaconique, rendement négligeable. Mélange M, rendement 10 %
On trouve là aussi le produit F. 270° qui forme 70 % du produit final. Le même phénomène qu'avec l'alcoolate de lithium se produit pour le fulgide.

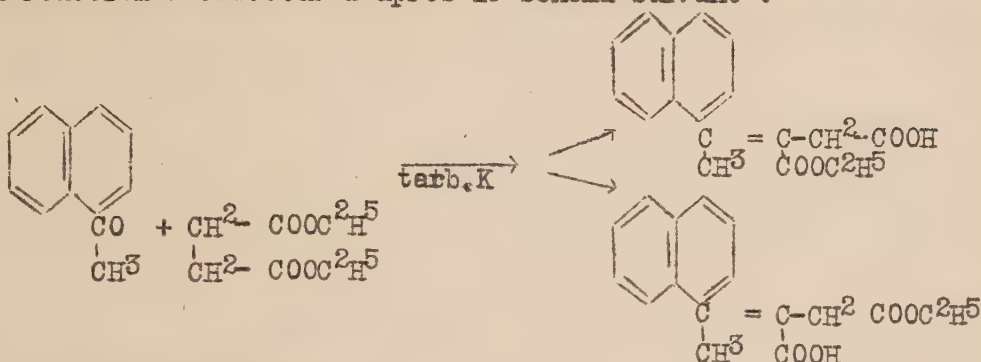
Nous constatons que dans presque toutes les condensations, l'acide α -naphtyl-itaconique est obtenu en quantité très variable du reste. Ce sont l'alcoolate de sodium ou le terbutylate de potassium qui ont fourni les meilleurs rendements; ces deux réactifs sont d'ailleurs les seuls agents de condensation couramment employés dans les condensations de Stobbe. Les autres combinaisons ne donnent pas des rendements élevés à cause des difficultés de solubilité de certains métaux dans les alcools employés et de la non-homogénéisation subséquente du mélange réactionnel. Le seul fait intéressant est l'isolement du fulgide à partir des réactifs condensés en présence de sodium et de potassium. Le lithium donnerait donc des produits secondaires différents mais la multiplicité des produits secondaires de cette condensation de Stobbe gêne considérablement leur identification. Nous continuerons cependant nos recherches dans ce but.

2) Condensation avec l' α -acétyl-naphtalène

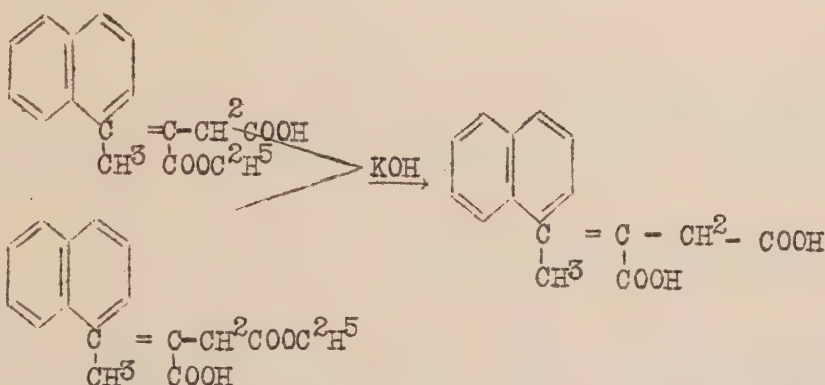
La condensation de Stobbe utilisant l' α -acétyl-naphtalène a été effectuée par Stobbe lui-même (64) qui a obtenu l'acide γ (α -naphtyl) γ -méthyl-itaconique qui peut exister sous les deux formes :



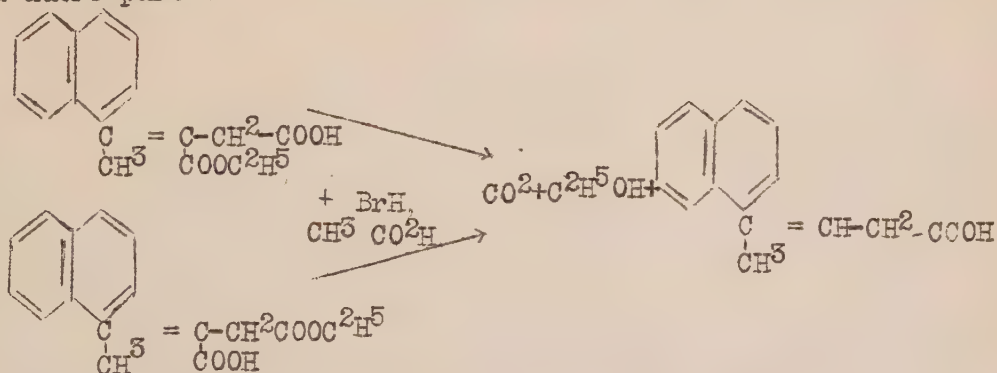
La réaction s'effectue d'après le schéma suivant :



Nous avons voulu réaliser :
d'une part :



d'autre part :



Stobbe a effectué sa condensation en présence d'alcoolate de sodium. Il a obtenu deux semi-esters, l'un fondant à 159°, l'autre à 133°, ce dernier d'ailleurs très abondant par rapport à l'autre. Leur saponification a donné l'acide itaconique correspondant fondant à 165° avec décomposition.

Nous avons essayé de reproduire cette condensation car le dérivé qui nous intéresse surtout est l'acide vinyl-acétique. Suivant la technique de Jacques et Horeau (27), nous n'avons

abouti après 16 h. de chauffage à 100° qu'à une prise en masse dans le ballon et dès lors le milieu non homogène ne nous a pas permis d'obtenir de bons rendements .

Ne voulant pas effectuer dans ce cas une étude systématique de la réaction en fonction des agents de condensations employés, nous avons opéré en présence de terbutylate de potassium qui nous avait donné les meilleurs rendements avec l'aldéhyde α -naphtoi'que.

En effet , le semi-ester brut a été obtenu avec 80 % de rendement . Ce dernier cristallise au bout de 2 à 3 jours de repos.

Cet ester traité par une faible quantité de benzène permet de séparer deux fractions :

a) une fraction insoluble , la plus faible , qui se présente sous forme d'agglomérat blanc. Recristallisé dans le sulfure de carbone , le dérivé apparaît sous forme de paillettes brillantes F. 133-134°, dont le titrage alcalimétrique correspond à la formule du semi-ester.

La saponification de ce semi-ester conduit à un acide fondant vers 100° . Recristallisé dans l'éther de pétrole , il fournit une faible fraction fondant à 126° .

Le titrage de la fraction F. 100° correspondrait à l'acide γ - (α -naphtyl) γ méthyl-vinylacétique . Il faudrait admettre qu'il y a eu décarboxylation en milieu alcalin à partir d'une forme du semi-ester qui reste à préciser et qui serait la moins stable

b) une fraction soluble : si l'on évapore le benzène , le semi-ester recristallisé au bout de 2-3 jours sous forme de cristaux poisseux . Saponifié , il conduit au diacide itaconique qui, après plusieurs recristallisations dans l'eau , montre un point de fusion de 190° (il est à noter que Stobbe a trouvé un point de fusion de 165° seulement) . Le titrage alcalimétrique de ce dérivé est parfaitement concordant avec sa formule brute .

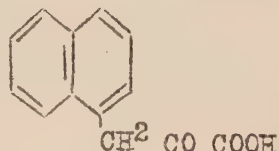
Par chauffage avec l'anhydride acétique , l'anhydride de l'acide γ (α -naphtyl) γ -méthyl itaconique est obtenu . Il se présente sous forme de cristaux jaunes légèrement pâteux, fondant à 148°.

Des essais de décarbéthoxylation du semi-ester par le mélange d'acide bromhydrique et acétique nous ont fait aboutir à l'acide itaconique dans les solutions d'extraction sodique et potassique. Dans ce cas, la décarbéthoxylation en milieu acide n'est pas effectuée, même avec des groupements carbonyles substitués.

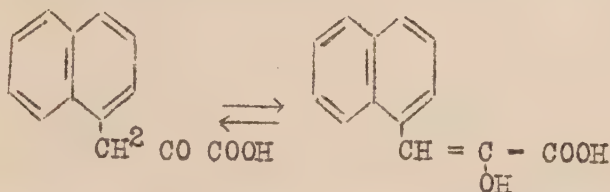
Signalons que tous les dérivés obtenus : semi-ester, diacide,

acide éthylénique, ont une courbe de spectre d'absorption U.V. présentant un maximum de 282,5 μ . Nous reviendrons sur ces résultats dans notre étude spectrale.

3°) Acides renfermant un groupement cétoénolique sur la chaîne latérale (acide α -naphtyl-pyruvique)

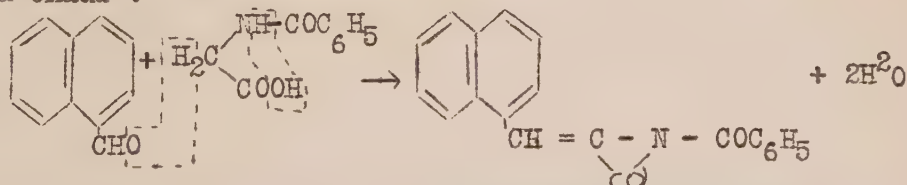


Si l'on considère la formule de l'acide α -naphtyl-pyruvique, l'on peut supposer que ce dérivé existe sous les deux formes tautomères en équilibre :

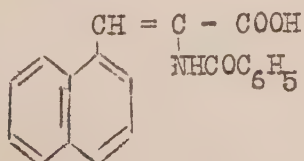


Nous verrons plus loin, si nous pouvons conclure à l'existence de ces deux formes mais nous pouvons ainsi, en supposant que le carbone N°2 porte une substitution alcoolique, ranger notre acide dans la même catégorie que les dérivés déjà préparés. Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'introduire, sur la chaîne latérale acide non saturée, non plus un groupement aliphatique ou carboxyle, mais hydroxyle.

Nous avons donc tenté la synthèse de l'acide α -naphtyl-pyruvique. Jusqu'alors, cet acide n'a pas été préparé de façon complète. Wislicenus, Butterfass et Koken, dans leurs travaux sur les esters oxalacétiques (74), tentèrent d'y parvenir mais sans succès. Kikkoji (30) condense l'aldéhyde α -naphtolique avec l'acide hippurique en présence d'acétate de Na et d'anhydride acétique à chaud :



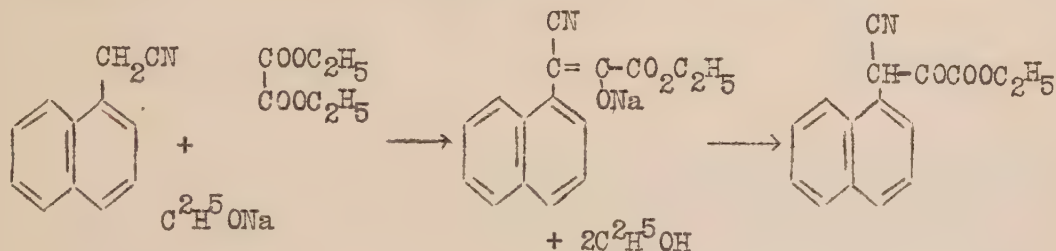
Traitant le dérivé obtenu par de la potasse à 5 %, il arrive alors à l'acide α -benzamino- β (α -naphtyl)acrylique



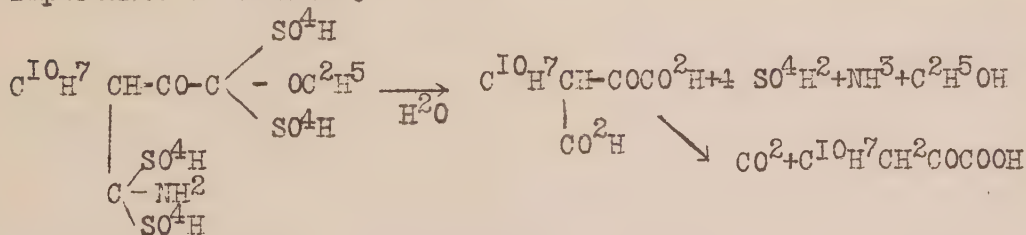
La description de la préparation s'arrête à ce dernier dérivé. Nous supposons que, par hydrolyse, la liaison C - N devrait se couper, donnant la forme énolique de l'acide α -naphtyl-pyruvique et la benzamide, ainsi qu'il a été fait pour l'acide β -naphtyl-pyruvique préparé selon le même procédé. Mais cette opération n'a pas encore été effectuée, à notre connaissance.

Notre mode de préparation, pour éviter la longue suite de réactions de Kikkoji, s'inspire du travail de Wislicenius et surtout des travaux d'Erlenmeyer et de Mlle Henmerlé sur l'acide phényl-pyruvique.

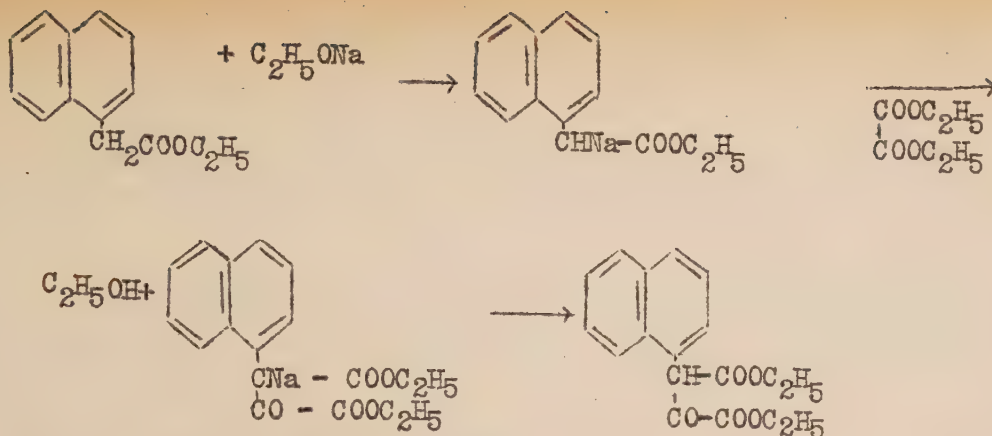
Suivant ces derniers, nous avons condensé l' α -naphtyl-acétonitrile et l'oxalate d'éthyle, au moyen de l'alcoolate de sodium. Nous avons obtenu ainsi le sel de Na de la forme énolique de l' α -naphtyl-pyruvate d'éthyle α -cyané, avec un rendement de l'ordre de 70 %. L'action d'un acide minéral nous a conduit à l'ester :



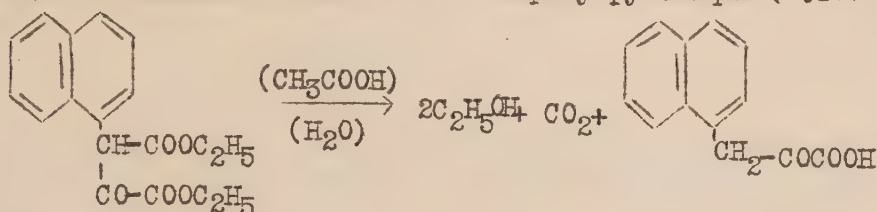
Cet ester décomposé par les acides minéraux suivant Erlenmeyer(17) Arbenz (3) et Mlle Henmerlé (25) s'est révélé plus difficile à transformer que le dérivé phényl correspondant. En effet, à froid, l'action de l'acide sulfurique est très lente et ne semble pas conduire au corps cherché. A chaud, l'acide α -naphtyl-pyruvique est obtenu avec de faibles rendements (même si l'on varie la concentration de l'acide et le temps de chauffage) et production importante de résines. On a :



Nous avons alors repris la condensation de Wislicenius en faisant réagir l'oxalate d'éthyle sur l' α -naphtyl-acétate d'éthyle, en présence d'alcoolate de sodium :



L' α -naphtyl-oxalacétate obtenu avec des rendements quantitatifs n'est pas traité par l'acide sulfurique mais, selon la technique employée pour la préparation de l' α -naphtyl-acétaldéhyde au moyen de l' α -naphtyl-acétate d'éthyle. Une lente décarboxylation au sein de l'acide acétique nous a permis d'obtenir avec 44 % de rendement l'acide α -naphtylpyruvique (F. 167-168°)



Par action de l'anhydride acétique à l'ébullition, on obtient un acétate fondant à 177-178° qui ne peut être que celui de la forme énolique. Ceci ne prouve cependant pas que l'acide obtenu soit entièrement sous forme énolique, car cette énolisation peut être le fait de l'anhydride acétique, ainsi que l'a montré Mlle Hemmerlé (25) pour l'acide phénylpyruvique.

En effet, le dosage alcalimétrique de la substance donne un P.M. de 206-207 pour 214. Une telle concordance exclut donc l'existence de la forme énolique en quantité appréciable, car la consommation de soude serait alors plus élevée.

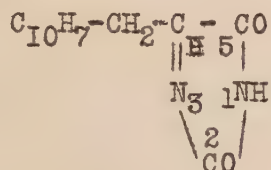
D'autre part, la forme énolique de l'acide serait sans doute de bas point de fusion et la coupure de la double liaison par oxydation donnerait lieu à la production d'aldéhyde α -naphtolique liquide. Or l'acide obtenu se présente en magnifiques aiguilles cotonneuses qui sont très stables avec le temps.

L'acide α -naphtylpyruvique (contrairement à l'acide phényl-pyruvique) se présente donc à l'état libre, sous forme presque exclusivement cétonique et d'une grande stabilité. Nous avons, pour prouver l'existence de cette forme tautomère, obtenu plusieurs combinaisons cristallisées.

L'ester méthylique et la phényl-hydrazine donnent des cristaux jaune orange de phényl-hydrazone: N% calc. 8,80 - trouvé : 8,77 et 8,88.

Les esters méthyliques et éthyliques ont été combinés avec l'urée selon la technique de Müller (42).

L'ester méthylique donne, après recristallisation dans l'alcool, deux sortes de cristaux : blocs parallélépipédiques jaunes et des feuilles jaune clair légères. Ces deux sortes de cristaux fondent à 294°-295° et répondent à la formule :

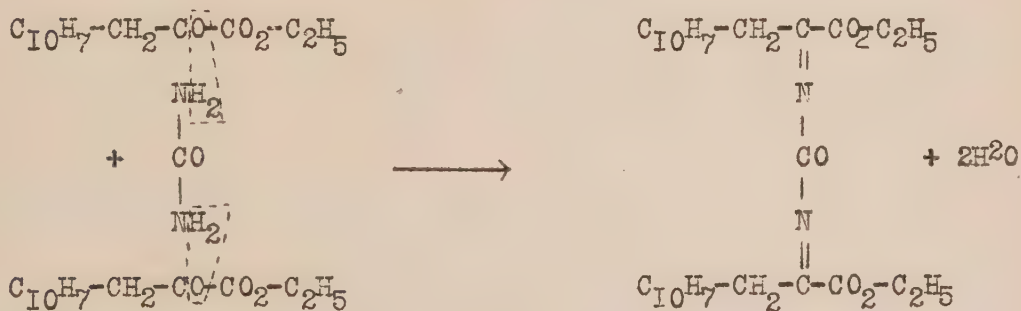


L'analyse donne en effet :

N% calc : II,76 - tr. : II,70-II,79

L'ester méthylique permet donc d'obtenir le composé hétérocyclique prévu. C'est l' (X-naphtyl méthylène) 4 dioxo 2-5 Δ^3 imidazoline.

La même condensation avec l'ester éthylique nous a conduit à un corps fondant à 235° et dont le dosage d'azote nous permet de supposer qu'au lieu d'une réaction molécule à molécule, nous avons deux molécules d'ester réagissant sur une molécule d'urée selon :



En effet, N % calc: 5,51 - tr.: 5,65

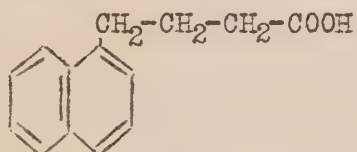
CHAPITRE IV

ACIDES A CHAÎNE LATÉRALE SATURÉE

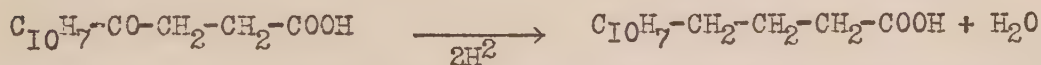
Ces acides ont été obtenus à partir de certains acides éthyléniques que nous avons préparé. En effet, ces dérivés qui peuvent être considérés comme les homologues supérieurs de l'acide α -naphtyl-acétique ont une activité phytohormonale qui semble décroître avec la longueur de la chaîne.

Nous avons cependant synthétiser quelques acides à chaîne saturée soit pour reprendre des essais biologiques, soit pour confirmer des synthèses de dérivés obtenus par une voie différente.

1°) Acide (α -naphtyl) 4 butyrique

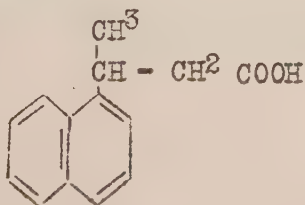


Nous avons utilisé une matière première déjà préparée pour la synthèse de l'acide α -(naphtyl)vinyl-acétique. Il s'agit de l'acide (α -naphtoyl)3-propionique que nous pouvons réduire par la méthode de Clemmensen au moyen du zinc amalgamé en milieu chlorhydrique

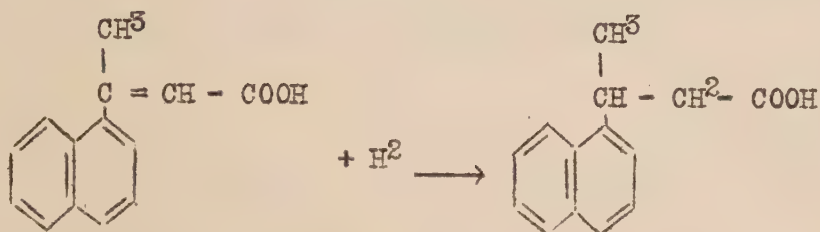


Opérant selon Organic Syntheses, nous avons bien obtenu l'acide fondant à 109-110°, après recristallisation dans l'eau bouillante. Cet acide a d'ailleurs été préparé par Schroeter(59). Une méthode intéressante de réduction de ces cétoesters, spécialement α et β , consiste à opérer en présence de méthyl-mercaptan d'après Newmann et Walborsky (43).

2°) Acide (α -naphtyl)3-méthyl 3 propionique ou (α -naphtyl) 3 butyrique

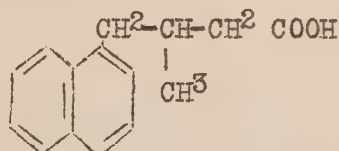


Cet acide a été préparé par action de l'amalgame de sodium sur le sel de sodium de l'acide (α -naphtyl)3-méthyl 3 acrylique suivant :



Après recristallisation dans l'éther de pétrole, l'acide obtenu fond à 108° , en accord avec Barrera (6) et Banchetti (5). Le rendement est quantitatif.

3°) Acide (α -naphtyl)4-méthyl 3 butyrique



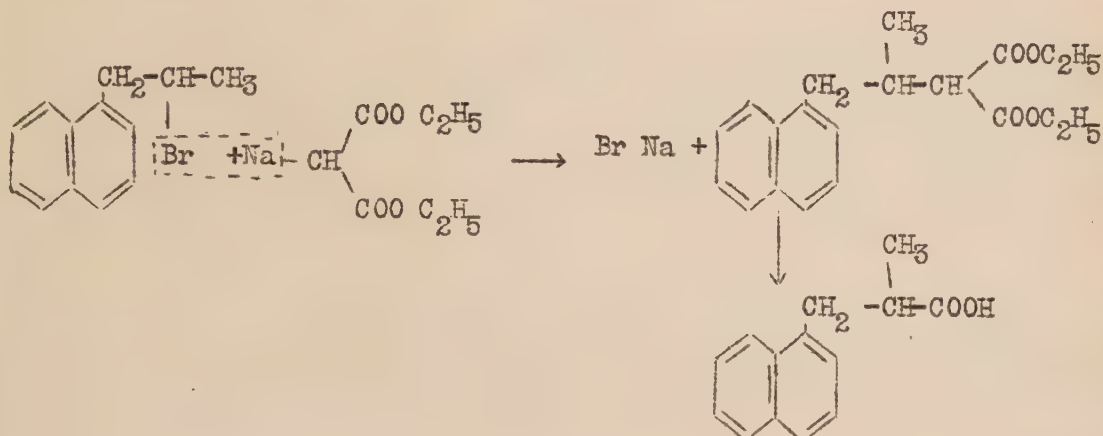
Cet acide a été préparé suivant deux voies tout à fait différentes qui ont abouti d'ailleurs à l'obtention de 2 corps aux propriétés différentes mais se réclamant pourtant de la même représentation chimique. En effet, nous avons envisagé les deux processus réactionnels suivants :

a) On sait que la condensation de l' α -naphtyl-acétone avec le bromacétate d'éthyle selon la réaction de Reformatsky donne vraisemblablement lieu à la formation d'un mélange des acides $\alpha\beta$ et $\beta\gamma$ éthyléniques. Par hydrogénation du mélange, on doit donc obtenir un acide saturé unique

Un essai d'hydrogénation par l'amalgame de Na nous a permis d'observer un changement d'aspect du milieu puis de l'acide précipité mais la réduction semble n'être pas complète. On sait en effet que seules les doubles liaisons en $\alpha\beta$ du carboxyle sont facilement réduites par l'amalgame, ce qui tendrait à prouver ici que nous avons aussi des liaisons en $\beta\gamma$ donc un mélange des deux acides.

L'hydrogénation en présence de Nickel Raney nous conduit à une substance qui cristallise à l'état brut et fond après 2 recristallisations dans l'éther de pétrole à 88° . Elle se présente sous forme de gros cristaux. La détermination du poids moléculaire par alcalimétrie et l'analyse centésimale sont concordantes.

b) Nous avons alors envisagé une autre synthèse qui utilise la condensation malonique. Utilisant le bromure de 1'(α -naphtyl) I propanol-2, on peut, par condensation avec le malonate d'éthyle sodé, obtenir, après saponification et décarboxylation, l'acide (α -naphtyl)-4-méthyl-3-butérique suivant :



La condensation effectuée dans l'alcool d'abord puis dans le benzène anhydre ensuite donne les meilleurs rendements dans ce dernier solvant (33% environ). L'ester obtenu est une huile jaune E_{18} : 220-230°.

Après saponification et décarboxylation du diacide brut I h. à 180° au bain métallique, l'acide brut est extrait par le bicarbonate et obtenu par acidification de la solution sodique, sous forme de cristaux beige clair à point de fusion mal défini. Des divers solvants essayés, l'eau se montre le meilleur milieu de recristallisation. Il faut 4 recristallisations pour parvenir à obtenir un acide à point de fusion constant F. 153-154°. L'acide se présente sous forme de petites paillettes blanches.

Nous avons donc préparé deux substances ne possédant pas les mêmes constantes physiques et cependant répondant à la même formule chimique. Nous avons essayé de déterminer d'autres propriétés physiques de ces deux substances. En particulier, nous avons étudié leur absorption ultra-violette. L'étude spectrale de nos substances faisant l'objet d'un chapitre spécial, nous signalons simplement que l'acide obtenu par hydrogénation présente un maximum d'absorption à 285m μ tandis que l'autre dérivé en présente un à 280m μ . L'allure générale des 2 courbes d'absorption étant sensiblement la même, il se peut que cette différence soit due à la présence d'impuretés dans le premier acide, confirmée par la forme légèrement plus arrondie de la courbe d'absorption.

C H A P I T R E V

ETUDE SPECTRALE DE QUELQUES ACIDES α -NAPHTYL-ALIPHATIQUES

Nous avons étudié les courbes du spectre d'absorption ultra-violet de la plupart des dérivés que nous avons synthétisés. Cette étude nous a été utile pour différencier certains de ces acides. En effet, la position de la double liaison et la présence de substitutions sur la chaîne aliphatique ont une influence considérable sur la forme de la courbe et la longueur d'onde correspondant à son maximum.

Nous ne pouvons cependant pas, à partir de corps de formule et de structure particulière, déduire des lois générales. Nous signalerons simplement d'une façon qualitative les résultats obtenus qui peuvent dans certains cas donner d'utiles indications, dans cette série arylaliphatique.

Nous avons étudié le spectre U.V. des dérivés suivants:

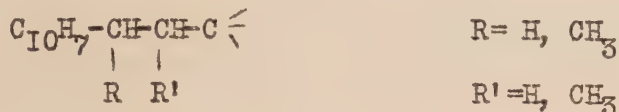
		Solvant	Concentration	λ en μ	Maximum Densité optique E 1% 1cm
$C_{10}H_7-CH=CH-COOH$	F. 206° trans	alcool	1mg/100cc	317	450
$\begin{array}{c} H_3C & H \\ & \\ C & = & C \\ & \diagdown \\ H_7C_{10} & COOH \end{array}$	F. 196° cis	"	"	282,5	312,5
$\begin{array}{c} H_3C & COOH \\ & \\ C & = & C \\ & \\ H_7C_{10} & H \end{array}$	F. 90° trans	"	"	284	402
$C_{10}H_7CH=C-COOH$	F. 129°	"	"	302,5	505
CH_3	F. 150°	"	"	305	515
	F. 200°	"	"	317,5	517
$C_{10}H_7CH_2-CH=CH-COOH$	F. 181°	"	"	283	346
$C_{10}H_7CH=CH-CH_2-COOH$	F. 113°	"	"	295	462

$C_{10}H_7-CH=CH-CH=CHCOOH$	F. 196°	"	"	332,5	710
$C_{10}H_7-CH-CH=CH-COOH$ CH ₃	F. 135°	"	"	280	370
$C_{10}H_7-CH-CH(OH)CH_2COOH$ CH ₃	F. 160°	"	"	285	460
$C_{10}H_7-C=CH-CH_2-COOH$ CH ₃	F. 126°	"	"	282,5	332
$C_{10}H_7-C-CH_2-CH=CHCO$ CH ₃ O	F. 206°	"	"	265	805
$C_{10}H_7-CH_2-CH-CH_2COOH$ CH ₃	F. 88°	"	"	285	325
$C_{10}H_7CH_2-C-CH_2-COOH$ CH ₃	F. 153-154°	"	"	280	361
$C_{10}H_7CH=C-CH_2-COOH$ COOH	F. 208°	"	"	302	382
$C_{10}H_7C=C-CH_2-COOH$ H ₃ C COOC ₂ H ₅	F. 133°	"	"	282,5	230
$C_{10}H_7-C=C-CH_2-COOH$ H ₃ C COOH	F. 190°	"	"	282,5	355
$C_{10}H_7-CH=C-CH_2$ O=C O=C O	F. 169°	CHCl ³	"	345	537
$C_{10}H_7-CH=C-C(=O)-O$ O	F. 196°	"	"	323,5	433
$C_{10}H_7-CH=C-C(=O)-O$ O				-413	455
$C_{10}H_7-CH_2-CO-COOH$	F. 167-168°	alcohol	"	282,5	302
$C_{10}H_7-CH=C-COOH$ O-CO-CH ₃	F. 177-178°	"	"	310	550
$C_{10}H_7-CH_2-CO-COOH$		alcohol chlorhyd.	"	280 -315	-

De ces résultats , nous retiendrons surtout les faits suivants:

1°) un certain nombre d'acides portant des chaînes aliphatiques très différentes présentent cependant une densité optique maximum entre 280 et 285 mμ . Ce sont :

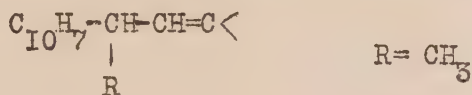
a)- des acides à chaîne saturée du type :



b)- des acides comportant une double liaison conjuguée par rapport au noyau mais dont le carbone placé entre ce noyau et la double liaison porte un radical aliphatique (méthyle, par exemple : $\text{C}_{10}\text{H}_7-\text{C}=\text{C} <$



c)- des acides dont la chaîne porte une double liaison non conjuguée au noyau, avec des substituants ou non, dérivés du type :



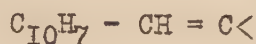
S'il est normal d'observer sur la courbe d'absorption ultra-violette l'inaction des substituants et des doubles liaisons dans les cas a) et c) le comportement des acides du type b) met en relief l'influence considérable du radical R. Aussi est-il malheureusement très difficile de distinguer par voie spectrale des dérivés correspondants aux types décrits ci-dessus.

D'autre part , alors que deux stéréoisomères comme les acides α -naphtyl-acryliques cis et trans ont des maxima distants d'environ 11 mμ , les deux formes correspondantes de l'acide (α -naphtyl)3-méthyl-3-acrylique ont leur maximum à 282,5 mμ pour le dérivé cis et à 284 mμ pour le dérivé trans, soit une différence inférieure à la limite de précision des mesures . Le radical R aura donc une influence telle sur la résonance de la molécule qu'il inhibera totalement l'action de l'isomère éthylénique . Mais l'on pourra peut-être se baser sur la hauteur du maximum de la courbe, le dérivé trans ayant un E supérieur à concentration égale, par rapport au dérivé cis.

2°) des acides et des dérivés présentant des maxima correspondant à

une différence de λ de 10 à 150 m μ par rapport à la longueur d'onde du noyau naphthalénique. On remarquera que :

- a) tous les dérivés étudiés comportent le groupement

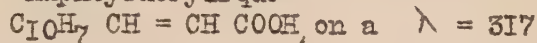


I 2

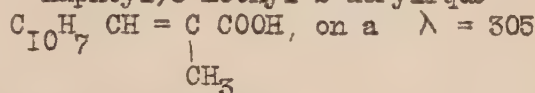
Cette condition est nécessaire pour obtenir un maximum situé à une longueur d'onde d'au moins 290 m μ .

- b) une substitution sur le carbone 2 portant la double liaison ramène le maximum vers de plus faibles longueurs d'onde.

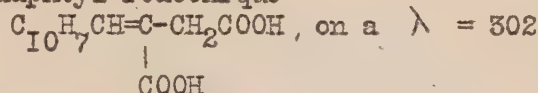
Ainsi : pour l'acide α -naphtylacrylique



pour l'acide (α -naphtyl)3-méthyl-2-acrylique



pour l'acide α -naphtyl-itaconique



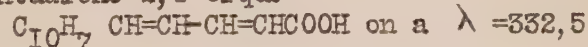
- c) un allongement de la chaîne à partir de ce carbone 2 ramène également le maximum vers de plus faibles longueurs d'onde. Il n'y a en effet qu'une F conjuguée au lieu de 2 dans le cas du naphtyl acrylique (cas du propenyl-naphtyl $\lambda = 296$)

- d) au contraire, si le dérivé comporte une chaîne ayant d'autres doubles liaisons conjuguées, on peut observer un effet additif dans la valeur des correspondant aux maxima d'absorption. Ainsi :

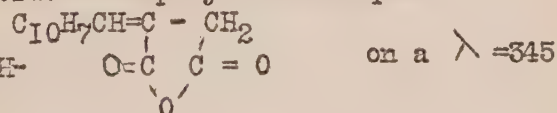
- pour l'acide α -naphtylacrylique



- pour l'(α -naphtyl)5pentadiène-2,4-oïque

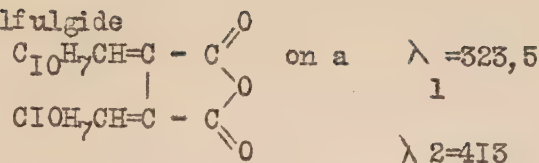


- pour l'anhydride de l'acide α -naphtyl-itaconique



(on considère que $O = CH = CH -$
d'après le principe
d'isostérie)

-pour l' α -naphtylfulgide



Le fait important à retenir à l'examen de ces résultats est l'influence des groupements $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{C}=\text{C}<$ et $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}=\text{C}<$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{R}$

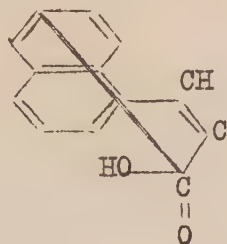
sur la courbe du spectre d'absorption ultraviolet d'une molécule.

Sans vouloir déduire de lois générales, nous avons voulu vérifier si ce comportement était normal et déjà observé et, dans ce cas, l'explication que ce phénomène pouvait recevoir.

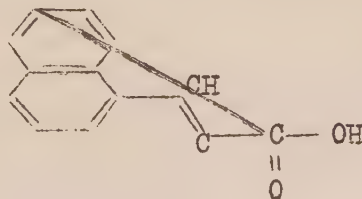
Les notions très simples que Berton (7) a rappelées dans un récent travail nous ont permis d'entrevoir une explication.

On sait que la responsabilité des larges bandes d'absorption dans l'ultra-violet appartient à des groupements comme ($>\text{C}=\text{O}$) appelés chromophores. Ce chromophore peut être considéré comme un système électronique dont les niveaux énergétiques possibles sont suffisamment rapprochés. Si deux groupements chromophores sont voisins, leur rapprochement produit une bande d'absorption plus intense. Il y a couplage ou conjugaison. Mais cette influence décroît très rapidement avec la distance.

L'influence de la conjugaison peut être fortement contrebalancée par la configuration spatiale. Le couplage s'annule dès que les plans contenant les chromophores considérés font un angle supérieur ou égal à 15° . C'est la condition stérique. Si l'on attribue aux deux stéréoisomères de l'acide α -naphtylacrylique les configurations suivantes :



cis



trans

On voit que les chromophores (noyau naphthalénique, $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{C}<$) font un angle plus accentué dans le cas du dérivé cis que dans le cas du dérivé trans. La longueur d'onde correspondant

à l'absorption maximum sera donc inférieure pour le dérivé *cis* à celle du dérivé *trans*. On peut d'ailleurs montrer graphiquement en joignant les deux points extrêmes de résonance de la molécule.

Si l'on considère maintenant l'acide α -naphthyl-divinyl-carbonique, on peut voir que le λ correspondant à E_{max} a augmenté du fait de la présence d'une double liaison supplémentaire par rapport à l'acide α -naphthyl-acrylique. Mais par contre, dans l'acide α -naphthyl isocrotonique, ce λ diminue par suite de la présence d'un CH_2 qui éloigne les chromophores et gêne le couplage.

La condition stérique est également apportée par le groupement CH_2 comme c'est le cas dans les dérivés que nous avons synthétisés. Ce groupement auxochrome peut soit amplifier soit diminuer l'absorption des chromophores. Il y a déplacement du maximum vers les faibles longueurs d'onde (effet hypsochrome) et diminution de l'intensité de ce maximum (effet hypochrome), dans le cas où la substitution crée la condition stérique.

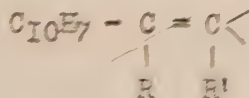
Ainsi le maximum d'absorption du *trans* stilbène passe de 300 $\text{m}\mu$ à 270 $\text{m}\mu$ pour le dérivé monométhylé et à 245 $\text{m}\mu$ pour le dérivé diméthylé encore plus sauphi. De même sur les spectres effectués sur des dérivés vaporisés, les raies très fines se brouillent en bandes non résolubles plus ou moins larges (par exemple, si l'on passe de l'acroléine à l'aldéhyde crotonique).

Ces résultats correspondent bien au cas de nos acides. En effet l'introduction d'un méthyl sur une molécule qui présentait un couplage appréciable nous a bien ramenés à trouver la longueur correspondante du chromophore le plus important de la molécule, c'est à dire le noyau naphtalénique.

Mais en dehors des effets stériques dus à l'état géométrique de la molécule, des facteurs de nature électrique ou magnétique peuvent entrer en jeu.

La détermination de structures moléculaires à partir des spectres d'absorption U.V. ne permet donc pas de conclure dans tous les cas à une formule bien précise. Elle permet de déceler des systèmes conjugués ou des chromophores donnés à condition que la molécule ne soit pas trop complexe.

Il est donc normal que lorsqu'un dérivé présente le groupement :



si $\text{R} = \text{CH}_3$ et $\text{R}' : \text{H}$

toute action de conjugaison soit interrompue entre le noyau naphthalène et la chaîne latérale . Seul le chromophore naphthalénique apparaît.

si $R = H = R'$,

le maximum de conjugaison se traduise par une longueur d'onde assez élevée , valeur qui s'abaissera sensiblement lorsque

$R' = CH_3, OH$ ou $COOH$.

Nous remercions ici J. Jouanneteau et G. Zwingelstein qui nous ont aidé dans la détermination de ces spectres .

C H A P I T R E V I

CONSIDERATIONS SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE QUELQUES ACIDES α - NAPHTYLALIPHATIQUES

Comme nous l'avons précédemment annoncé, nous avons synthétisé des acides α -naphtylaliphatiques dans le but d'étudier l'influence de la chaîne latérale sur l'activité phytohormonale propre à ces dérivés. Dans de nombreux domaines les relations entre la structure chimique et l'activité physiologique ont été assez bien précisées : c'est le cas des vitamines par exemple.

De nombreux auteurs ont pensé étendre cette recherche qui peut se révéler très féconde aux relations structure-activité dans le domaine des hormones végétales.

Mais il faut bien se rendre compte qu'on ne peut comparer entre elles des substances actives telles que l'éthylène et l'acide

α -naphtylacétique. Le problème doit donc être posé et limité à des dérivés de structure voisine. Dans le présent travail nous nous sommes fixés comme substances de référence l'acide α -naphtylacétique. Des travaux récents (32) ont montré que la chaîne latérale de cet acide occupe dans l'espace une situation privilégiée par rapport au reste lipophile de la molécule : elle est contenue dans un plan perpendiculaire au plan du noyau naphthalénique. Cette structure spatiale indispensable à l'activité phytohormonale serait également présentée par la forme cis de l'acide α -naphtyl acrylique. En modifiant la chaîne latérale par l'introduction de substituants nous produirons sans doute des effets de torsion dont il est intéressant de noter l'influence sur l'activité physiologique.

Ont été étudiés parallèlement à l'acide α -naphtylacétique les dérivés suivants :

- | | |
|--|---|
| I - Acide α -naphtylvinylacétique | $C_{10}H_7 \text{ CH}=\text{CH}-\text{CH}^2-\text{COOH}$ |
| II- Acide α -naphtylbutyrique | $C_{10}H_7-\text{CH}^2-\text{CH}^2-\text{CH}^2-\text{COOH}$ |
| III- Acide α -naphtylitaconique | $C_{10}H_7 \text{ CH}=\underset{\substack{ \\ \text{COOH}}}{\text{C}}-\text{CH}^2-\text{COOH}$ |



tige
fendue



avant
l'action de l'hétéroauxine
après action de
l'hétéroauxine

dans ce cas en la détermination de la dilution limite active pour une substance donnée par rapport à une substance témoin dont l'action est bien connue .

La rhizogenèse - Si l'on vaporise 5 cm³ d'une solution d' α naphtylacétate de potassium à 10^{-3} sur des lentilles qui ont des tigelles de 2 cm de hauteur , on voit apparaître au bout de 8 jours un abondant chevelu radicaire .

Un test d'élongation cellulaire mis au point par M. Pacheco (45) associe le degré d'activité des substances naturelles ou synthétiques à la rapidité de croissance de segments de tiges de lentilles . Il suffit de mesurer l'élongation rectiligne des segments de tiges privés de leur bourgeon terminal et plongés dans des solutions à différentes concentrations . Les mesures sont faites par rapport à l'acide α naphtylacétique . On obtient deux courbes de même allure . Mais les doses limites manquant de précision on peut comparer les degrés d'activité des différentes substances dans des zones intermédiaires . Pratiquement on fait le rapport des concentrations déterminant la même demi-élongation (rapportée à l'élongation de la substance à activité maxima).

La culture de tissus après avoir fait l'objet de nombreux travaux a été mise au point par R. Gautheret (23) qui le premier a réussi en 1939 à cultiver de façon durable un fragment de tissu méristématique de carotte . Ce test consiste simplement à étudier l'action d'une hétéroauxine sur la prolifération cellulaire. Mais, son intérêt est la précision avec laquelle il permet de doser les substances de croissance . En effet , sa longue durée laisse le temps de noter les effets physiologiques et spécifiques de ces substances , tout en éliminant les réactions de choc produites par ces hétéroauxines sur les organismes végétaux , réactions qui peuvent fausser l'appréciation d'un phénomène sur un test rapide.

Pratiquement on laisse croître en milieu nutritif gélosé stérilisé et additionné d'une dose donnée d'hétéroauxine un fragment de tissu à grande multiplication cellulaire soigneusement pesé . Il suffit de noter au bout d'un temps donné (de un à plusieurs mois) l'augmentation de poids pour différentes concentrations.

Les tests d'inhibition servent également à caractériser l'activité phytohormonale d'une substance . Ils comprennent : l'inhibition de la germination , des tropismes , la croissance anarchique .

L'inhibition de la germination consiste à observer après trempage de graines de lentilles pendant 24 heures dans une solution d'hétéroauxine l'aspect des graines au bout de 20 jours . Les substances peuvent être différemment actives : les unes inhibent la croissance de la racine , les autres celle de la tige . Pour le moment aucun dérivé n'empêcherait simultanément les deux phénomènes (au moins pour la dilution limite active).

L'inhibition des tropismes forme un ensemble de tests sensibles mais assez peu quantitatifs de l'activité phytohormonale.

L'inhibition du phototropisme mise au point par Mr Mentzer (41) s'applique aux plantules de lentilles subissant la croissance maxima . Ces plantules se dirigent du côté de la lumière subissant le phénomène de phototropisme . Si on les retourne du côté opposé, seuls les témoins se relèveront et les plantules ayant été vaporisées par la solution à étudier resteront inclinées du côté opposé à la lumière.

La croissance anarchique s'observe quelques heures après l'inhibition du phototropisme . Elle consiste en une multiplication désordonnée des cellules un peu comparable à un cancer ; ce phénomène détruisant toute organisation à l'intérieur des tissus, on a rangé pour cela ce test dans les tests d'inhibition.

A l'inverse des tests d'élongation cellulaire et de croissance isodiamétrique , la croissance anarchique produit un choc sur le mécanisme de croissance de la plantule . Mais c'est un test qui permet un dégrossissage rapide lorsque de nombreuses substances doivent être examinées . Il permet également de déceler les substances vraiment hormonales car il a le mérite de ne pas être sensible à l'action toxique de certains corps qui se comportent à la manière d'une phytohormone sur d'autres tests .

Pour étudier les propriétés de croissance de nos substances nous les avons soumises à ces différents tests. En effet , deux substances également actives sur un test peuvent avoir un comportement différent vis à vis d'un autre test . Une substance peut fort bien présenter les caractères négatifs d'une phytohormone sans en posséder pour cela les caractères positifs . Nous avons donc du faire agir nos substances à la fois sur des tests d'inhibition et d'activation .

Un fait est bien établi cependant. Le phototropisme des dicotylédones est inhibé par les substances à caractère phytohormonal.

Ces substances déterminent aussi la croissance anarchique et inhibent la germination des graines .

L'étude préliminaire se fera donc avec les test de l'inhibition du phototropisme et de la croissance anarchique (4I).

Dans le cas de résultats attribuant une activité intéressante aux substances , le pea-test , le test d'élongation cellulaire et la culture des tissus seront alors mis en oeuvre.

Avec les dérivés que nous avons mentionnés plus haut , les résultats consignés dans le tableau suivant ont été obtenus :

	Pea-Test	Inhibition de la Germination	Inhibition du Phototropisme	Croissance anarohique	Rhizogénèse	Test d'elongation	Culture des Tissus
Acide α naphtylaoétique	+ à 10^{-6}	+ à 10^{-6}	+ à 10^{-5}	+ à 10^{-4}	+ à 10^{-3}	100%	M à 10^{-8} 10^{-7} (carotte)
Acide α naphtylvinylaétique	- à 10^{-3} et 10^{-4}	+ à 10^{-4} + à 10^{-5} + à $5, 10^{-6}$ Inhibition des racines à $5 \cdot 10^{-7}$	- à toutes concentrations	- à toutes concentrations			M à 10^{-7} (publisation en cours)
Acide α naphtylbutyrique	+	+ à 10^{-5} (sur racines)	+ à 10^{-4}	- à 10^{-4}			
Acide α naphtylitaconique		- à 10^{-5}	- à 10^{-3}	- à 10^{-3}			Effet légèrement inhibant
Acide α -naphtylpyruvique	+ à 10^{-5}	+ à 10^{-5}	+ à 10^{-4}	+ à 10^{-4}	+ à 10^{-3}	50%	M à 10^{-7}
Acide α -naphtyl acétyl pyruvique	+ à 10^{-4}	+ à 10^{-4}	+ à 10^{-3}	+ à 10^{-3}	+ à 10^{-2}	10 %	
(α -naphtyl) 3 méthyl 2 acrylique F: 150° F: 200°	-	+ à 10^{-4}	+ à 10^{-4}	+ à 10^{-4}	-	0%	
(α -naphtyl) 3 méthyl 3 acrylique F: 30° F: 136°	-						

Si l'on considère l'acide α -naphtylacétique comme l'hormone de synthèse la plus active, on peut déduire des valeurs que nous avons portées dans le tableau ci-dessus, les effets suivants :

1)- l'introduction d'un groupement vinyle dans la molécule de l'acide α -naphtylacétique se manifeste sous deux aspects :

a/- suppression des propriétés positives des phytohormones aux concentrations d'essais habituelles - Le pea-test est négatif.

b/- conservation des propriétés négatives comme l'inhibition de la germination.

Mais le test de la culture des tissus a permis de voir que les propriétés positives de la substance réapparaissent pour des concentrations inférieures à celles correspondant à la limite d'action de l' α -naphtylacétique. (R.Gautheret, publication sous presse).

Ainsi le groupement $-CH=CH-$ comme dans les anesthésiques locaux conserve l'activité positive de la phytohormone - type et l'exalte par surcroît. On en arrive à mettre en parallèle l'action des acides α -naphtylacétique et α -naphtylvinylacétique : inhibition de la croissance aux fortes concentrations puis activation de cette croissance pour des concentrations plus faibles.

Mais entre ces concentrations il reste un décalage assez important. De plus, la notion d'activité maximum lors de la présence de 5 paires d'électrons π dans la molécule semble peu rigoureuse puisqu'on peut en compter 6 dans ce cas là.

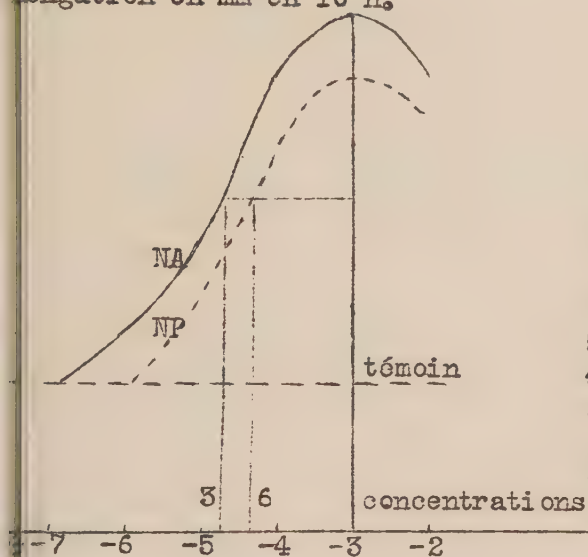
2)- la réduction de la double liaison de l'acide α -naphtylvinylacétique conduit à l'acide α -naphtylbutyrique. Les propriétés phytohormonales sont légèrement moins accentuées que dans l'acide α -naphtylacétique et on observe pas de décalage d'action comme dans le cas précédent.

3)- la fixation d'un $COOH$ sur la double liaison en β par rapport au noyau conduit à l'acide α -naphtylitaconique qui se montre inactif aux concentrations habituelles sur les tests d'inhibition et de croissance. Ainsi à 10^{-5} on n'observe plus d'inhibition de la germination alors que pour cette concentration les acides cités plus haut inhibent les graines de lentilles.

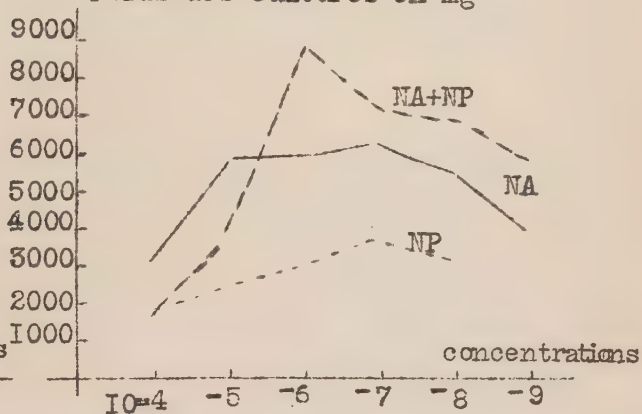
4)- l'introduction d'un groupement carbonyle dans la molécule

conduisant à l'acide α -naphtylpyruvique nous a permis de constater des phénomènes très intéressants. Toutes les propriétés de l'acide α -naphtylacétique se retrouvent à des concentrations dix fois supérieures pour les tests rapides mais l'activité de l'acide α -naphtylpyruvique parvient à 50 % de celle de l'acide α -naphtylacétique au bout de 10 heures si l'on opère sur le test d'élongation. Les deux courbes d'élongation sont les suivantes : (courbes à gauche)

élongation en mm en 10 h.



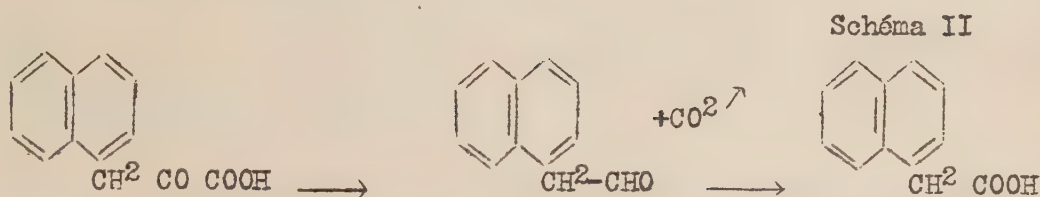
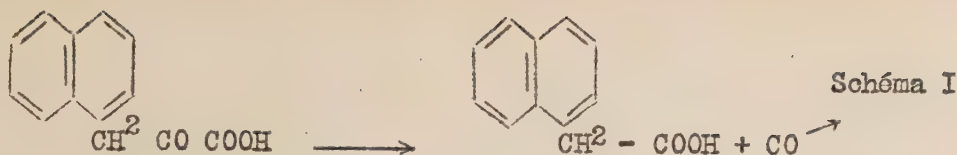
Poids des cultures en mg



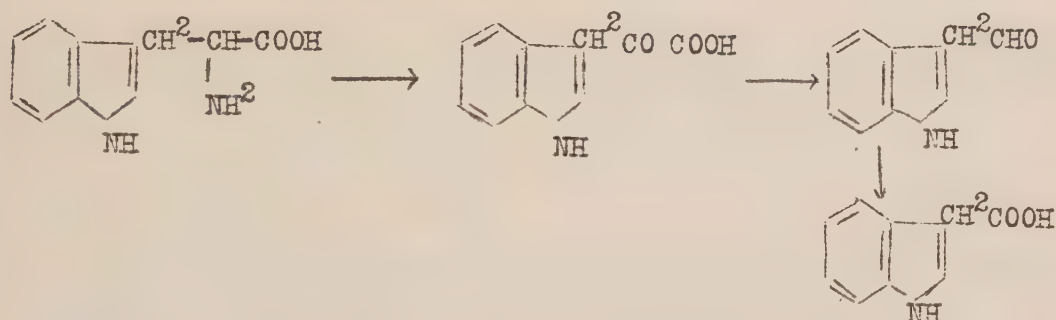
De même si l'on examine le comportement de l'acide α -naphtylacétique et de l'acide α -naphtylpyruvique sur la culture des tissus (courbes à droite), on constate que la concentration limite active est la même mais que la croissance est moins forte dans le cas de l'acide naphtylpyruvique. Si l'on opère avec un mélange des deux acides on voit que l'acide naphtylpyruvique remplace à 50 % l'acide α -naphtylacétique. On peut donc émettre plusieurs hypothèses au sujet de ce comportement.

Au point de vue physiologique tout d'abord on peut penser que l'acide α -naphtylpyruvique se présente sous forme énolique lorsqu'il agit sur les cellules végétales. Or, l'on sait que certains corps possédant des groupements hydrophyles ont plus de difficulté à traverser la membrane plasmatique. Ceci impliquerait donc un certain retard de l'action phytohormonale.

Au point de vue chimique on peut émettre deux hypothèses qui d'ailleurs se rejoignent. Sous l'action des agents biochimiques on peut avoir une décarbonylation ou bien une décarboxylation et une oxydation suivant :



Les deux processus sont également plausibles. De plus un schéma identique au schéma II est généralement admis dans la dégradation du tryptophane selon (66,67) :



Etant donné la ressemblance structurale des noyaux indole et naphthalène l'acide α -naphthylpyruvique suit peut être le même sort que l'acide indolepyruvique. Nous avons cependant noté que l' α -naphthylacétaldéhyde était assez stable à l'action de l'air. Il est évident que tout peut être changé en présence des agents oxydants des tissus végétaux.

Pour le moment nous ne pouvons affirmer que l'un des trois mécanismes proposés soit seul à l'origine du retard de l'action phytohormonale. Il se peut en effet que ce retard provienne à la fois de la difficulté de franchissement de la membrane plasmique et des processus de décarbonylation, ou de décarboxylation et d'oxydation.

Signalons enfin que le dérivé acétylé de l'acide α -naphthylpyruvique a des caractères identiques mais nettement moins intenses que l'acide libre. La forme énolique étant dans ce cas certaine au départ, l'hypothèse de la difficulté de franchissement de la membrane semblerait se confirmer. En effet, d'après le test d'élongation cellulaire le dérivé acétylé ne posséderait que 10 % de l'activité de l'acide α -naphthylacétique.

5)- l'introduction de radicaux méthyle sur la double liaison en α ou en β de la fonction acide de l'acide α -naphtyl-acrylique nous a conduit à étudier l'activité des acides (α -naphtyl)3 méthyl 2 acrylique et (α -naphtyl)3 méthyl 3 acrylique. Ils sont inactifs sur le pea-test alors que nous pensions, comme dans le cas de l'acide α -naphtyl acrylique différencier les isomères cis des isomères trans que nous avons pu isoler au moins assez certainement dans un cas.

Pour l'acide avec le méthyl en 2 les propriétés inhibitrices des phytohormones sont conservées mais à des concentrations relativement fortes. Il n'a aucune action sur l'élongation, ni sur la rhizogénèse.

On peut donc dire qu'une substitution sur la chaîne aliphatique détruit les propriétés activatrices présentées dans le cas du dérivé correspondant à chaîne droite, dans ce cas l'acide α -naphtylacrylique.

De tous ces faits nous pouvons déduire qu'à des modifications de la chaîne latérale de l'acide α -naphtylacétique correspondent des changements profonds de l'activité phytohormonale.

- l'allongement de la chaîne par des groupements méthylène CH_2 semble affaiblir l'activité.

- l'introduction d'un groupement vinylique exalte dans des conditions bien déterminées les propriétés activatrices.

- l'introduction d'un groupement cétonique conserve à peu près l'activité de la molécule type mais en produisant un certain retard.

- la substitution par un groupement carboxyle ou méthyle d'atomes d'hydrogène portés par les carbones de la double liaison de la chaîne aliphatique annule pratiquement toute activité hormonale positive, ne conservant que les propriétés négatives et à des concentrations relativement élevées.

Nos conclusions rejoignent ainsi sensiblement celles qu'exprime Gandini (24) dans son travail dont nous avons eu tout récemment connaissance. Ayant essayé sur le test de Went les acides phénylacétiques substitués, phényl-propionique, cinnamique, cinnamoylacétique, cet auteur a noté également :

- l'affaiblissement de l'activité en fonction de l'allongement de la chaîne.

- la conservation de l'activité avec la présence de groupement $\text{CO} - \text{CH} = \text{CH}$ dans la chaîne.
- la suppression de toute activité avec des substitutions autres sur la chaîne.

Nous remercions Messieurs les Professeurs Gautheret et Nétien des tests biologiques qu'ils ont bien voulu effectuer sur quelques unes de nos substances .

PARTIE EXPERIMENTALE

.....

Nous nous bornerons à décrire seulement la préparation des composés nouveaux ou des composés connus mais préparés par une nouvelle voie . Pour les composés de préparation connue, nous avons cité les références dans la partie théorique .

I°)-Matières premières α -naphtyl-acétaldéhyde :

86 g (0,40 molécule) d' α -naphtylacétate d'éthyle sont obtenus par chauffage d'une solution de 100 g d'acide α -naphtyl-acétique brut dans 200 g d'alcool à 99° et 7 g d'acide sulfurique concentré pendant 15 h à l'ébullition . L'ester obtenu est dissous dans 400 cm³ d'ether anhydre. 9,2 g (0,4 mol.) de sodium et 50 g (0,675 mol.) de formiate d'éthyle sont ajoutés dans le ballon . De l'hydrogène se dégage tandis que la solution devient opalescente . Le mélange brunit fortement et devient finalement limpide . Au bout de 5 h. il ne se dégage plus d'hydrogène . La solution est alors versée dans l'eau glacée. La couche aqueuse est fortement colorée. Elle contient les dérivés sodés tandis que la couche organique est jaune très clair . Cette dernière est isolée et après enlèvement de l'éther, 15 g d'ester E₁₀ : 170°-173° sont récupérés soit 17,4 % de l'ester mis en réaction. La solution aqueuse brune est alors traitée par de l'acide sulfurique à 10 % glacé . L'acide est ajouté jusqu'à neutralité . A ce moment une huile se dépose . On l'extraît à l'éther plusieurs fois et l'éther est chassé sous vide à température ordinaire. Il reste alors un mélange de cristaux et d'huile brun rouge qui est de l' α -naphtyl-formyl-acétate d'éthyle sous forme aldéhydique et énolique .

Cet ester brut est additionné de 290 g d'acide acétique à 90 %. Le mélange est chauffé sur une très petite flamme . Du CO₂ se dégage et au bout de 22 h. le chauffage est arrêté . L'acide acétique est chassé sous vide . Le résidu est repris par l'éther , la solution étherée est lavée au bicarbonate de sodium à 10 %, puis à l'eau jusqu'à neutralité . Une solution de bisulfite commercial est alors ajoutée. On agite fortement et un précipité abondant de la combinaison bisulfitique de l'aldéhyde cherchée apparaît . Il est essoré et le filtrat est de nouveau agité avec du bisulfite jusqu'à cessation de

précipité. Ce dernier est lavé à l'éther. Il pèse 145 g, soit 0,525 mol. On le décompose à chaud par 56 g. de CO_3Na en solution à 5 %. On extrait à l'éther et par distillation 31,5 g d'aldéhyde E_{18} : 176-179° sont obtenus. C'est un liquide presque incolore, à odeur caractéristique, qui, après quelques heures à 0°, cristallisé en aiguilles blanches F. 33-35°. Le rendement est de 46,3 % et avec l'ester récupéré de 63,7 %. La semi-carbazone fond à 205,5-207°.

- α -naphtylacétone :

18,6 g d'acide α -naphtylacétique (0,1 mol.) en solution dans 280 cm³ d'anhydride acétique sont chauffés 90 h. à ébullition en présence de 15 g d'acétate de sodium fondu. On chasse ensuite l'excès d'anhydride sous vide, ajoute de l'eau et de la glace au résidu dans le ballon. Puis on extrait l'huile à l'éther. On lave cette solution au bicarbonate puis à l'eau. Le bicarbonate acidifié ne laisse rien précipiter, ce qui est l'indice d'une réaction complète.

On obtient en effet par rectification 14,5 g d'une huile jaune assez épaisse E_{18} : 176-180°. Le rendement est de 80 %. La semi-carbazone fond à 205° (littérature) et possède les constantes suivantes :

n_D^{22} : 1,5995	d_4^{18} : 1,103	RM	calc. 55,51
			tr. 57,07

α -naphtyl-butanone-2 :

On chauffe 100 h. à ébullition un mélange de 12,4 g d'acide α -naphtylacétique (0,065 mol.), 195 cm³ d'anhydride propionique et 18 g de propionate de sodium fondu. Après un traitement identique à celui de l' α -naphtylacétone, on obtient 9,5 g de cétone E_{20} : 195-200° huile jaune citron. Le rendement est de 72 %. La semi-carbazone n'est pas obtenue. L'analyse de la fraction de coeur donne les résultats suivants :

	trouvé	calculé
C % :	83,26-83,30	84,84
H % :	7,65 7,39	7,07

Les constantes suivantes ont été trouvées :

$n_D^{22} : 1,5845$
 $d_{44}^{22} : 1,073$

 RM calc. 60,128
trouvé 61,79

- α -naphtyl-pentanone-2 :

5,7 g d'acide α -naphtylacétique, 147 g d'anhydride butyrique et 6,7 g de butyrate de sodium fondu sont chauffés 96 h. à ébullition. Après le traitement habituel, 4 g d'une huile jaune sont recueillis à partir desquels une purification au réactif de Girard ne permet pas de conclure à la formation de la cétone cherchée.

- ω (α -naphtyl)-acétophénone :

6,2 g d'acide α -naphtylacétique (0,03 mol.), 326 g d'anhydride benzoïque et 8,8 g de benzoate de sodium fondu sont mis en réaction. Mais après une heure de chauffage, il y a prise en masse et l'opération ne peut pas être effectuée à cause de la trop haute température du milieu qui provoque une carbonisation.

- (α -naphtyl)I-propanol-2 :

18,4 g d' α -naphtylacétone (0,1 mol.) sont réduits par la technique habituelle (73) au moyen de 20 g d'isopropylate d'aluminium dissous dans 100 cm³ d'alcool isopropylique. 16,5 g d'alcool sont obtenus. C'est une huile jaune citron très épaisse E_{13} : 168-172°. Le rendement est de 88 %. Les constantes suivantes ont été déterminées :

 $n_D^{22} : 1,604$
 $d_{44}^{18} : 1,085$

 RM calc. 57,02
tr. 58,9

Phényluréthane N % calculé 4,59 trouvé 4,79-4,78

Le phényluréthane fond après deux recristallisations dans l'alcool à 80 % à 108-108,5°. L'alcool traité par le tribromure de phosphore donne, avec un rendement de 50 %, le 1(α -naphtyl)2-bromopropane E_{15} : 174-177° qui se présente sous forme d'une huile jaune.

- (α -naphtyl)I-propène-1

14 g d' α -naphtyl-isopropanol sont chauffés une heure au bain métallique dans un ballon de 200 cm³ à fond rond sous réfrigérant

avec 20 g de bisulfate de potassium fraîchement fondu. Après refroidissement, le tout est traité par l'eau. L'hydrocarbure est extrait par l'éther et par rectification, il est obtenu sous forme d'une huile mobile légèrement jaune E_{18} : 148-155°. Le rendement est de 40 %. Le picrate fond à 108,5° conformément à la littérature.

- (α -naphtyl)1-bromo-3-propène-1-

10 g de l'hydrocarbure précédent sont traités d'après la méthode de Ziegler (76) par 7,5 g de N-bromosuccinimide dans 35 cm³ de tétrachlorure de carbone. Après 16 h. de chauffage, on récupère de la N-bromosuccinimide, ainsi que de la succinimide. Par distillation du mélange réactionnel, on recueille d'abord l' α -naphtyl-propène en excès, puis 5,5 g d'un liquide rouge E_{15} : 150-180°. Cette fraction redistillée n'a pas de point d'ébullition fixe. Elle doit contenir le dérivé bromé et a été traitée sans plus par KCN, selon Mayer, Oppenheimer (39) et Wislicenius-Elvert (75)

- Chlorure de l'acide α -naphtylacétique

93 g d'acide α -naphtylacétique sont dissous dans 400 cm³ de benzène anhydre. 100 g de pentachlorure de phosphore sont ajoutés peu à peu. L'acide chlorhydrique se dégage doucement et la réaction démarre d'elle-même. Après addition du pentachlorure de phosphore, on chauffe 2h30 à ébullition. A ce moment, il ne se dégage plus d'acide chlorhydrique. Le benzène est chassé sous vide, puis l'oxychlorure de phosphore formé est distillé. On recueille ensuite 49 g de chlorure, huile jaune d'odeur piquante E_{15} : 175-180° - Rendement 48 %

- β -bromo-propionate de méthyle

Dans un petit ballon de 250 cm³ à col large muni d'un large tube d'arrivée de gaz et d'un tube de dégagement rempli de Cl_2Ca , on met 26,5 g (0,5 mol.) d'acrylonitrile. On fait arriver 36 g de BrH , soit la quantité théorique moins de 10 %. Cet acide est produit par action d'acide sulfurique sur du bromure de potassium dans un appareil classique avec flacons laveurs à tétraline pour arrêter le brome. On prend 140 g de BrK (théorie 59,5 g) et 200 cm³ de SO_4H_2 à 66° Beaumé. L'acide bromhydrique donne un précipité blanc qui est un bromhydrate instable. Le ballon sera alternativement refroidi et laissé à la température ordinaire pour éviter l'emballement de la réaction et l'engorgement du tube. Après fixation de la quantité donnée de BrH , on distille sous vide le produit obtenu. 59 g de β -bromo-propane nitrile E_{22} : 90° sont obtenus

sous forme d'un liquide incolore . Le rendement est de 88 % .

Le nitrile est dissous dans 72 g d'alcool méthylique (5 fois la quantité théorique). A une température inférieure à 10°, on fait passer HCl . L'iminoester précipite . On laisse passer le gaz jusqu'à refus , on laisse alors 24 h. le ballon bouché , puis on chasse l'alcool sous vide sans entraîner le produit (ne pas dépasser 30°). On ajoute alors de l'eau juste pour dissoudre les cristaux formés . On ajoute ensuite de l'alcool méthylique pour homogénéiser les deux phases en présence , puis on chauffe à reflux à 60° environ pendant 10 à 15 minutes . On ajoute alors de l'eau, on décante , on extrait la solution méthylalcoolique à l'éther , lave à l'eau , puis au bicarbonate et à l'eau . La solution étherée permet alors de rectifier 14 g d'un produit incolore , brunissant rapidement à la lumière E_{13} : 60°- Rendement : 52 % .

2°)-Réaction de Reformatsky

Quelque bien connue , la réaction de Reformatsky peut être effectuée de plusieurs manières . Nous décrirons le mode opératoire utilisé dans tous nos essais et nous résumerons dans un tableau les résultats obtenus .

1/40ème de molécule d'aldéhyde ou de cétone, 1/30ème de dérivé halogéné (bromé en général) 1/34ème de molécule de zinc en copeaux sont placés dans un petit ballon surmonté d'un réfrigérant et d'une soupape à mercure . On ajoute 20 cm³ de benzène anhydre déthiophéné . On chauffe très doucement et , dans la plupart des cas , la réaction ainsi amorcée entre en autoébullition . Ce phénomène peut quelquefois durer 1/2 h. On continue alors le chauffage pendant 3 à 4 h. En effet , un chauffage prolongé abaisse en général les rendements .

Après refroidissement , la solution benzénique est traitée par SO_4H_2 à 10 % glacé qui fait passer le zinc non consommé en solution et détruit le complexe zincique en donnant une fonction alcool . On continue par deux lavages avec SO_4H_2 à 5 % . On lave alors la couche organique au bicarbonate et à l'eau jusqu'à neutralité . On sèche la solution , on chasse le benzène et on rectifie . On obtient soit l'ester éthylénique , soit l'hydroxyester . Souvent d'ailleurs , après avoir chassé le benzène , le dérivé brut est traité par 1 cm³ de $POCl_3$, 20 cm³ de benzène et chauffé à ébullition 1 h. On traite alors par l'eau , le bicarbonate , l'eau . On sèche , chasse , distille . On obtient alors l'ester non saturé . Ce dernier est saponifié 2 h. par un léger excès de potasse alcoolique . L'acide précipite par acidification de la solution alcaline , après que l'on ait chassé l'alcool de celle-ci et éliminé les insa-

ponifiables par l'éther . Le dérivé obtenu est généralement huileux et la principale difficulté de la préparation de ces acides est justement leur cristallisation .

Notre but étant la préparation d'acides non saturés , nous avons quelquefois négligé d'isoler l'hydroxyester et nous avons traité directement le produit brut de la réaction par un déshydratant . En effet , comme nous l'avons signalé , il peut y avoir déshydratation partielle lors de la rectification de cet hydroxyester, d'une part et d'autre part , des impuretés risquent aussi d'amorcer cette déshydratation et , dans certains cas , le chauffage du mélange des esters saturés et non saturés conduit à des polymérisations . De plus , cette rectification supplémentaire abaisse inutilement le rendement déjà moyen par les pertes mécaniques qu'elle occasionne. Nous avons en effet toujours opéré sur des quantités assez faibles de réactifs , étant donné leur difficulté d'accès .

RÉSULTATS DES CONDENSATIONS de REFORMATSKY

Acide cherché	Dérivé carbonyle	Dérivé halogéné	Temps chauffe	Caractéristiques du produit final obtenu	Observations
Acide α -naphthyl-acétylique	aldéhyde α -naphtoïque	bromacétate diéthyle	4 h. ébul.	solide blanc F. 206-207°	Hydroxyester- R ^t 82 % E ₁₅ : 210-220° ester non saturé- R ^t : 62% E ₁₅ : 205-215°
Acide α -naphthyl-vinyl-acétylique	aldéhyde α -naphthyl-acétylique	bromacétate diéthyle	2 h. ébul. 1/2 h. auto-ébul.	cristaux brillants (feuillets) F. 112-113° (eau, éther de pét.) C% 78, 85-78, 78 (tr.) oalo. 79, 24 H% tr. 5, 84-5, 70 oalo. 5, 66 alguilles F. 131° 1% produit total dérivé	hydroxyester E ₁₁ : 208-212° - R ^t 25% ester non saturé E ₁₁ : 206-210° R ^t : 20%
Acide α -naphthyl-vinyl-acétylique	aldéhyde α -naphthyl-acétylique	β -bromopropionate de méthyle	24 h.		aucune trace d'ester
Acide (α -naphthyl)-3-méthyl-5 acétylique	α -acétyl-naphtalène	bromacétate diéthyle	4 h. ébul.	cristaux blancs F. 90° (éther de pétrole)	ester non saturé R ^t : 75-80% E ₁₄ : 190-200°
Acide (α -naphthyl)-4-méthyl-4 crotonique ou hydroxy-5 butyrique	(α -naphthyl)-2 propanaldéhyde	bromacétate diéthyle	4 h. ébul.	cristaux blancs F. 160-1° (eau), sans doute hydroxyacide C% tr. 74, 89-74, 91 oalo. 73, 55 H% tr. 5, 53-6, 47 oalo. 6, 55	hydroxyester E ₂₂ : 225-230° Rend. 60 %

Acides (α -naphthyl) 4-méthyl 5 orotoni- ques et isocrotoni- ques	α -naphthyl- acétone	bromoacétate d'éthyle	20 h.	huile brune cristal- lisant lentement. Séparation des isomè- res éthyléniques non effectuée.	Hydroxyester-Rt:60% E ₂₀ :215-225° - Ester non saturé - Rt:50% - E ₁₁ :190-205°
Acides (α -naphthyl) 4-éthyl-5 orotoni- ques et isocrotoni- ques	α -naphthyl- butanone-2	bromoacétate d'éthyle	24 h. 1/4 h. auto- bul.		aucun ester ne se forme
(α -naphthyl) 5 penta- diène 2-4 oïques-I	aldéhyde α -naphtoïques	γ -bromo-orotomate d'éthyle	24 h.	cristaux jaunes brun F.196° (ac. acéti ques aqueux) C% tr. 79, 28-79, 47 calo. 80, 35 H% tr. 5, 92-5, 82 calo. 5, 35	L'hydroxyester n'est pas rectifié. On saponifie directe- ment.
(α -naphthyl) 5 hexa- diène 2-4 oïques-I	α -acétyl- naphthalène	γ -bromo-orotomate d'éthyle	1h30 1/2h. auto-	cristaux blancs jaunes F.208-9° (acide acéti ques aqu.) C% tr 78, 71-78, 93 calo. 80, 6 H% tr. 5, 61-5, 75 calo. 5, 87	au bout d'une h. 1/2 de réaction, il y a commencement de poly- mérisation. L'hydro- xyester n'est pas isolé. Rt très faible.
Acide (α -naphthyl) 5 méthyl 2-acryli que	aldéhyde α -naphtoïques	α -bromo-propio- nate d'éthyle	4h.	cristaux blancs F.149-150° (benzène éther de pétrole) Deux autres fractions F.129° et F.207° isomères	ester non saturé E ₂₅ :215-219°-Rt57% E ₂₁₇ , 9:1, 601 D
Acide (α -naphthyl) 5 diméthyl-2-3 acryli que	α -acétyl- naphthalène	β -bromo-propio- nate d'éthyle	3h.	Acide non cristal- lisé	ester éthyléni que E ₁₅ :205-210°-Rt80% E ₂₁₉ :1, 60025

3°)- Réaction de Doebner

Cette réaction est décrite également au point de vue général comme la réaction de Reformatsky . 0,011 molécule d'aldéhyde est mis dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant avec 0,016 molécule d'acide malonique et 0,019 molécule de pyridine . On chauffe au bain-marie bouillant jusqu'à la fin du dégagement de CO_2 , ce qui demande 3 h. environ . On laisse refroidir puis on ajoute de l'acide sulfurique concentré glacé . Il se forme une gomme tandis que l'odeur de la pyridine disparaît . Il y a formation de sulfate de pyridine . On laisse durcir la gomme 2 à 3 jours à 0° . On essore alors un solide jaune , qui est recristallisé dans un solvant approprié: eau , éther de pétrole . Les résultats suivants ont été obtenus :

acide cherché	Dérivé carbonylé employé	Dérivé obtenu	Observations
acide α -naphtyl vinyl-acétique	α -naphtyl acétaldéhyde	cristaux blancs (feuilles) F.112-113°(eau, éther de pétrole) Aiguilles F.131° (isomère $\alpha\beta$ éthylénique) 1 % du produit total	Rt: 50 % environ
acide (α -naph-tyl)4-méthyl-4 crotonique	(α -naphtyl)2 propanaldéhyde	cristaux blancs F.131-132°(chloroforme) C% tr. 78, 79-78, 83-calco. 79, 64 H% tr. 6, 15- 6, 11-calco. 6, 19	Rt: 50 %

4°)- Acides α -naphtyl-crotonique et isocrotonique par condensation malonique

Nous avons effectué les condensations suivantes en vue d'obtenir soit l'acide α -naphtyl-crotonique , soit l'acide α -naphtyl-isocrotonique ou vinylacétique.

I/ à partir de l' α -acétyl-naphtalène : 10 g d' α -bromacétyl-naphtalène E₁₅ : 215° préparés selon Radcliffe , Sherwood et Short (51) sont ajoutés en solution benzénique à du malonate d'éthyle sodé obtenu par réaction de 0,92 g de sodium sur 6,45 g de malonate d'éthyle dans du benzène anhydre . On chauffe 4 h. au reflux . On lave à l'eau , distille le benzène et l'on obtient 11,5 g d'ester

diéthylique de l'acide γ (α -naphtyl) β -cétol- α -carbéthoxybutyrique.

On saponifie 2 h. à l'ébullition par la quantité théorique de potasse à 10 % en solution méthylo-aqueuse (59). On chasse l'alcool, extrait l'insaponifiable à l'éther, puis on précipite l'acide malonique avec de l'acide acétique. C'est une huile que l'on place dans un petit ballon et chauffe une heure vers 180°. Le CO₂ se dégage et finalement on épuise le résidu contenant dans le ballon avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 %. On extrait les goudrons à l'éther, et on précipite par l'acide chlorhydrique l'acide α -naphtoyl- β -propionique qui se présente sous la forme de cristaux brun clair F. 131° (benzène). Le rendement est de 20 %. Des essais de réduction de la fonction cétone en alcool secondaire n'ont pas abouti.

2/ à partir de l'alcool α -naphtyl-éthylique : l'alcool et son bromure ont été préparés selon Karrer (29). Nous avons condensé ce dernier dérivé selon deux méthodes.

a) dans le benzène : 1,15 g de sodium sont ajoutés à 8 g de malonate d'éthyle en solution benzénique. Au bout de 12h. 7 g de dérivé bromé sont introduits dans le ballon. L'ébullition du mélange dure 10 h. et, après rectification, donne 2,5 g d'ester E₁₃ : 226-230°. Rendement : 26 %. On récupère 5 g de bromure E₁₃ : 177-180°.

b) dans l'alcool, selon la technique utilisée par Rochas (thèse 1948)(54). Les rendements atteignent 62 %. On obtient l'ester diéthylique de l'acide α -naphtyl-éthyl-malonique. La saponification de cet ester, selon Fischer et Schmitz (19), conduit à l'acide correspondant. 14 g de cet acide sont dissous dans le minimum d'acide acétique glacial. On ajoute peu à peu 11 g de brome en solution acétique. De l'acide bromhydrique se dégage et la solution est abandonnée quelques heures. On chasse l'acide acétique, l'huile obtenue donne 9 g de cristaux beige clair (benzène). Le point de fusion est imprécis et l'on observe un dégagement de CO₂. On doit avoir l'acide γ (α -naphtyl) éthyl α -bromo-malonique. 3 g de cet acide sont chauffés 15 minutes à 150-160°. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, le résidu consiste en une huile rouge très visqueuse. C'est de l'acide γ (α -naphtyl) α -bromobutyrique brut. Il n'a pu être recristallisé par aucun procédé. Il a cependant été chauffé en présence de diéthylaniline pour le débromhydrater, mais sans succès.

3/ à partir du chlorure de l'acide α -naphtylacétique : Ce chlorure est condensé avec le malonate d'éthyle sodé, en variant les quantités de réactifs. Le meilleur rendement, soit 20 %, a été

obtenu avec les proportions moléculaires . Les réactifs sont chauffés 6 h. au reflux en milieu benzénique . L'ester diéthylique de l'acide α -naphtylacétyl-malonique est une huile jaune E₁₅ : 195-200° .

La réduction de la fonction cétone en alcool secondaire par l'isopropylate d'aluminium coupe la molécule en redonnant de l'acide α -naphtylacétique F.131° .

5°)- Condensations de Stobbe

Nous avons été obligé de décrire déjà dans la partie théorique une partie du mode opératoire pour expliquer nos résultats. Nous reprendrons rapidement cette opération :

0,55 mol. de métal alcalin,	2,15 g pour K
	1,27 g pour Na
	0,385 g pour Li

sont mis en dissolution dans 45 cm³ d'alcool tertiaire ou 24 cm³ d'alcool éthylique . On opère dans un ballon de 200 cm³ à 3 tubulures. Le ballon est surmonté d'un réfrigérant ascendant , d'une boule à brome et il est muni d'un tube d'arrivée de gaz . Après dissolution du métal alcalin dans l'alcool, on refroidit et remplace l'air par une atmosphère d'azote . On introduit alors 0,05 molécule de dérivé carbonylé (aldéhyde α -naphtalique ou α -acétyl-naphtalène) et 0,075 molécule de succinate d'éthyle . On fait bouillir à reflux 1/2 h. On laisse refroidir et acidifie par HCl dilué jusqu'à acidité du milieu . Sous vide moyen , on chasse alors l'alcool, puis on extrait le résidu à l'éther . Cette solution étherée est extraite par de la soude 2 % . La solution sodique est acidifiée par HCl . Une huile précipite qui est le semi-ester brut . Le rendement est de l'ordre de 80 % .

De la solution étherée , on peut recueillir le succinate en excès et le dérivé carbonylé n'ayant pas réagi.

Le semi-ester est traité alors selon Johnson (28) .

Si l'on a condensé l'aldéhyde α -naphtalique, il faut :

pour 1 g de semi-ester	13,5 cm ³	CH ₃ COOH
	9 cm ³	BrH 48 %
	4,5 cm ³	eau

avec l' α -acétyl-naphtalène, pour 1 g de semi-ester	13 cm ³	CH ₃ COOH
	8,6 cm ³	BrH
	4,3 cm ³	eau

Le mélange semi-ester- milieu décarboxylant est mis à bouillir à reflux pendant 5 h. On chasse alors le solvant, on ajoute H_2O et on extrait à l'éther. On traite la solution étherée d'abord par du bicarbonate à 5 % puis par du carbonate de potasse à 5 %.

La solution sodique extrait l'acide itaconique.

La solution potassique extrait un mélange M où l'on a caractérisé un dérivé fulginique. Les résultats des différentes condensations ayant été cités dans la partie théorique, nous renvoyons à ce Chapitre.

La préparation des anhydrides des acides itaconiques et fulginiques est effectuée de la façon suivante : 1 g d'acide est dissous dans 10 cm³ d'anhydride acétique puis soumis quelques instants à l'ébullition. La solution est versée dans 90 cm³ d'eau. Le précipité est insoluble dans le bicarbonate. On le recristallise dans l'alcool, le chloroforme ou l'acide acétique.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Acide α -naphtyl-itaconique :

P.M. calc.	256, tr.	254-257-260	F. 208-210°
C % calc.	70,31 tr.	69,57-69,59	
H % calc.	4,68 tr.	4,87-4,69	

Anhydride α -naphtylitaconique : F. 169°

C % calc.	75,63 tr.	75,66
H % calc.	4,47 tr.	4,2

α -naphtyl-fulgide F. 194°-195°

C % calc.	82,97 tr.	81,90-81,77
H % calc.	4,25 tr.	4,10-4,14

Semi-ester de l'acide γ (α -naphtyl) γ -méthyl-itaconique :

P.M. calc.	298	tr. 293-294	F. 133-134°
------------	-----	-------------	-------------

Acide γ (α -naphtyl) γ -méthyl-itaconique :

P.M. calc.	270	tr. 267-272-273	F. 190°
------------	-----	-----------------	---------

Acide α -naphtyl-méthyl-vinyl-acétique :

P.M. calc.	226	tr. 225-216-212	F. 126°
------------	-----	-----------------	---------

Anhydride de l'acide γ (α -naphtyl) γ -méthyl-itaconique : F. 148°

6°)- Acide α -naphtyl-pyruvique et dérivés :

- α -naphtyl-pyruvate d'éthyle α -cyané: $C_{16}H_{13}O_3N$

Un mélange de 33,4 g d' α -naphtyl-acétonitrile et de 29,2 g d'oxalate d'éthyle est ajouté à l'alcoolate de sodium obtenu par action de 4,6 g de sodium sur 50 cm³ d'alcool absolu. La solution devient trouble, s'épaissit et en 2 h. il y a prise en masse. Le précipité jaune formé est essoré. C'est le dérivé sodé de l' α -naphtyl-pyruvate d'éthyle α -cyané. Le rendement est théorique. Le précipité est lavé à l'éther et le peu de dérivé sodé entraîné par l'éther est récupéré. La majeure partie de ce sel est dissoute dans l'eau et, après purification par l'éther, on précipite par HCl. Une huile se forme et se solidifie. C'est l'ester brut qui est recristallisé dans l'acide acétique aqueux. Les 53,4 g d'ester obtenu sont dissous dans 180 cm³ de CH_3COOH . On ajoute 120 cm³ d'eau et on laisse cristalliser. On recueille de beaux cristaux blancs jaunâtres, F. II3-II4°. On continue alors à rajouter de l'eau aux eaux-mères jusqu'à fin de précipitation. Finalement, 36 g de cristaux (F. II3°) sont obtenus, soit un rendement de 67,4 %. Avec $FeCl_3$ en milieu alcoolique, on observe une coloration brun gris à rouge, suivant la concentration.

- Acide α -naphtyl-pyruvique : ($C_{13}H_{10}O_3$) : par coupure de l'ester α -cyané :

Plusieurs essais ont été effectués :

- 1/ 8 g d'ester α -cyané sont dissous dans 200 cm³ d'acide sulfurique et 268 g d'eau. On porte à ébullition pendant 3/4 d'h. puis on laisse refroidir. Des cristaux apparaissent et sont essorés très difficilement. Recristallisés dans l'eau, ils donnent un corps jaune clair retenant fortement l'eau. Au contraire, dans $CHCl_3$, de magnifiques cristaux jaune clair (F. I60°) sont obtenus. C'est de l'acide α -naphtyl-pyruvique encore impur. Avec $FeCl_3$, la coloration est bleu gris, ce qui indique le départ de $-CN$.
- 2/ 16 g d'ester α -cyané sont mis dans 400 cm³ d'acide sulfurique et 736 cm³ d'eau à chaud. On porte rapidement à ébullition. Par refroidissement, on n'obtient que peu de cristaux.
- 3/ 12,3 g d'ester α -cyané sont chauffés 12 h. à feu nu dans 27 cm³ d'acide sulfurique et 53 cm³ d'eau. Le résultat est également faible.
- 4/ L'ester α -cyané est dissous dans l'acide sulfurique concentré à froid. On obtient une pâte abandonnée ainsi une heure. On ajoute

de l'eau et on agite la solution 24 h. Du CO_2 se dégage mais la réaction est trop lente et l'acide α -naphtyl-pyruvique n'a pu être isolé.

- α -naphtyl-oxalacétate d'éthyle : $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$

3,54 g de sodium sont dissous dans 40 g d'alcool à chaud. On y ajoute 50 cm³ d'éther. Le tout est additionné à un mélange de 22 g. d' α -naphtyl-acétate d'éthyle, 16 g d'oxalate et 100 cm³ d'éther. Au bout de 24 h., il y a prise en masse et l'on essore le dérivé sodé de l' α -naphtyl-oxalacétate d'éthyle. C'est un sel blanc fondant à 251-252°. (Le rendement est quantitatif). Il est dissous dans l'eau; puis, par HCl, on précipite l'ester qui est extrait à l'éther. La solution éthérée est soigneusement lavée et l'éther évaporé sous vide. Le froid produit par cette évaporation permet d'observer la cristallisation de l'ester qui est liquide à la température ordinaire. Avec FeCl_3 alcoolique, on observe une coloration rouge sang.

- Acide α -naphtyl-pyruvique, par décomposition de l'oxalacétate : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$

27 g d' α -naphtyl-oxalacétate d'éthyle sont dissous dans 270 g de CH_3COOH à 90 %. On chauffe à douce ébullition 24 h. Puis l'excès d'acide acétique est chassé et on observe une cristallisation partielle d'acide α -naphtyl-pyruvique (4 g F. 165°). On essore. La solution acétique, au lieu d'être évaporée plus à fond, est traitée par un grand excès de bicarbonate. Le sel de sodium de l'acide α -naphtyl-pyruvique précipite, on l'essore, on le dissout dans l'eau et on le traite par HCl. On essore le précipité obtenu qu'on recristallise dans le chloroforme. Le rendement total est de 44 % en acide α -naphtyl-pyruvique F. 165-166°. Avec FeCl_3 , on observe une coloration bleu-gris virant au vert avec le temps. Le titrage de l'acide après 2 recristallisations donne un P.M. de 206-207 pour 214.

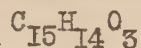
Analyse : C% tr. 71,96-71,93 calc. 72,89
H% tr. 4,48-4,52 calc. 4,67

L'oxydation par l'eau oxygénée alcaline selon la technique de Molho (non publié), permet de recueillir de l'acide α -naphtyl-acétique en quantité théorique et très pur F. 131°.

- Ester méthylique de l'acide α -naphtyl-pyruvique :
 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$

3,21 g d'acide , 11 cm³ d'alcool méthylique et 1,1 cm³ d'acide sulfurique sont chauffés 2h. à ébullition . On laisse refroidir et on ajoute peu à peu 30 cm³ d'eau distillée . Une huile se forme et se solidifie peu à peu . Le tout est essoré et lavé à l'eau . L'ester cireux obtenu fond vers 94-95° .

- Ester éthylique de l'acide α -naphtyl-pyruvique :



La même technique est utilisée ; l'ester obtenu est une huile jaune que nous n'avons pas distillée, craignant la décomposition .

- Acétate de l'acide α -naphtyl-pyruvique: $C_{15}H_{12}O_4$

1,57 g d'acide sont chauffés à ébullition pendant 1 h. dans 5 cm³ d'anhydride acétique . 50 cm³ d'eau sont ajoutés. L'huile obtenue agitée donne une masse pâteuse que l'on recristallise dans l'éther . F. 177-178° . Titrage à la soude N/20, P.M. 254,7 pour 256

-Phényl-hydrazone de l'ester méthylique $C_{21}H_{20}O_2N_2$

0,02 molécule d'ester, 2,89 de chlorhydrate de phényl-hydrazine et 1,64 g d'acétate de sodium cristallisé sont chauffés au bain-marie bouillant pendant 2 h. On refroidit, on étend d'eau jusqu'à cessation de l'augmentation du trouble . L'ébullition est reprise un moment . Après refroidissement , on extrait à l'éther , lave la solution étherée à l'eau chlorhydrique et à l'eau . L'éther laisse alors déposer de gros cristaux jaune orange F.141-142° .
N% calc. 8,80 tr. 8,77 et 8,88

- (α -naphtyl-méthylène)4 dioxo-2,5 Δ^3 imidazoline

Selon la technique de Müller (42), 1/100° de molécule d'ester méthylique ou éthylique de l'acide α -naphtyl-pyruvique est chauffée 1/2 h. au bain-marie à 90° avec 0,63 g d'urée et 0,76 cm³ d'acide acétique. On fait passer un courant d'HCl. On voit alors apparaître des cristaux . On laisse pendant une nuit . Le précipité est lavé à l'eau , puis traité par 20-30 cm³ d'alcool qui dissout la masse grisâtre et laisse un produit blanc qu'on recristallise dans l'alcool. Avec l'ester méthylique , on a bien le dérivé hétérocyclique attendu
F. 294-295° N% tr. 11,79 - 11,70 calc. 11,76

Avec l'ester éthylique, deux molécules d'ester réagissent sur une seule molécule d'urée: N% tr. 5,65 calc. 5,51

7°)- Acide (α -naphtyl)4-méthyl 3 butyrique :

a) réduction catalytique : 1,95 g, soit 0,08 mol. du mélange d'acides (α -naphtyl)4-méthyl 3 crotonique et isocrotonique est dissous dans une solution de bicarbonate de sodium. On ajoute 5 g environ de nickel Raney et on fait passer un courant d'hydrogène dans une fiole agitée régulièrement. 180 cm³ d'H₂ sont absorbés (théorie 179 cm³). On filtre, acidifie et recristallise dans l'éther de pétrole la gomme obtenue.

On obtient de gros cristaux blancs F. 88-90°, P.M. calc. 228
tr. 221,6-220,6

C % tr. 78,76 - 78,71 calc. 78,94
H % tr. 6,75 - 6,79 calc. 7,01

b) Condensation malonique : Le bromure de l' α -naphtylisopropanol est condensé avec le malonate d'éthyle sodé en milieu benzénique. R_t: 33 %. L'ester malonique E₁₈ : 220-230° est saponifié par un excès de potasse alcoolique (2,5 mol. par mol. d'ester). On fait bouillir 1h. Le sel dipotassique cristallise dans l'alcool. On traite normalement ensuite et l'acide malonique huileux est directement décarboxylé pendant 1 h. à 180°.

On traite par le bicarbonate et on reprécipite par HCl. L'acide obtenu se présente en cristaux beige clair fondant mal. Après 4 recristallisations dans l'eau, on arrive à un point de fusion F. 153-154°. L'acide se présente sous forme de paillettes blanches.

Le corps doit cependant être très impur car l'analyse centésimale donne :

C % tr. 77,27-77,20 calc. 78,94
H % tr. 6,03-6,00 calc. 7,01

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous résumerons succinctement les principaux points de notre travail :

1°)- Préparation, par une voie nouvelle, de l' α -naphtyl-acétaldéhyde.

Préparée par deux méthodes peu accessibles, cette substance, après plusieurs échecs, a pu être obtenue selon une suite de réactions très simples. On condense en présence de Na l' α -naphtyl-acétate d'éthyle et le formiate d'éthyle, selon Wislicenius. Puis, par une lente décarbéthoxylation au sein de l'acide acétique 90 %, il se forme l'aldéhyde α -naphtylacétique. Le temps de décarbéthoxylation est très important : les conditions optima semblent être de 22 à 24 h. L'ébullition doit être douce et régulière.

Cette méthode nous a paru assez simple, et donne des rendements acceptables (46 %).

2°)- Synthèse de l' α -naphtylacétone et de l' α -naphtyl-butanone-
2.

Par une généralisation de la méthode de Piria en phase liquide. Les rendements sont fonction du temps de chauffage et peuvent atteindre 70-75 %.

Dans le cas de l' α -naphtylacétone, la réduction de la fonction cétone par l'isopropylate d'aluminium a été effectuée. Elle conduit au carbinol avec des rendements quantitatifs. C'est un corps curieux car il présente une viscosité très grande et il possède le même point d'ébullition que la cétone de départ qui est très fluide.

3°)- Synthèse de l'acide α -naphtyl-vinyl-acétique :

Justiciable de nombreuses voies d'accès, ce composé n'a pu être atteint que par trois méthodes (nos recherches ayant porté sur 8 méthodes différentes) :

a)- réaction de Fittig à partir de l'aldéhyde α -naphtoi :

C'est une réaction qui nous a servi à préparer un corps de référence de structure certaine. L'acide paraconique intermédiairement obtenu ne peut se décarboxyler que d'une manière et la double liaison ainsi créée par l'ouverture du cycle ne peut être que conjuguée par rapport au noyau naphthalénique.

b)- réaction de Reformatsky, à partir de l' α -naphtylacétaldéhyde

L'hydroxyester formé se déshydrate en β - γ du carboxyle par suite de la conjugaison des doubles liaisons. L'acide est obtenu avec un assez bon rendement. Toutefois, on peut identifier un peu de dérivé α - β éthylénique (1 - 2 %).

c)- réaction de Doebner, à partir du même aldéhyde :

Les rendements bruts sont améliorés mais la purification est plus difficile. Cependant, cette synthèse semble la plus simple. Il y a également isomérisation de la double liaison comme dans la réaction de Reformatsky et dans la réaction de Doebner effectuée avec la phényl-acétaldéhyde. On isole dans ce cas aussi un peu d'acide où la double liaison de la chaîne n'est pas conjuguée.

4°)- Synthèse de l'(α -naphtyl)5 pentadiène-2,4-oïque I :

Cette synthèse nous a permis de vérifier le principe de vinylogie avec le γ -bromocrotonate d'éthyle et de préparer un dérivé intéressant par sa conjugaison.

5°)- Acide (α -naphtyl)-3-méthyl 3 acrylique :

Cet acide, déjà obtenu par Barrera selon une réaction de Reformatsky, nous a permis de confirmer le travail de cet auteur; malheureusement une méthode sûre d'identification biologique s'est révélée insuffisante.

6°)- Acide (α -naphtyl)-3-méthyl 2 acrylique :

Cet acide, préparé aussi selon Reformatsky, s'obtient ainsi plus facilement que par le procédé de Rousset. Son étude est intéressante au point de vue spectral et biologique.

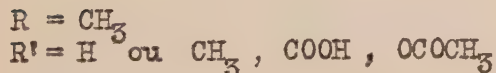
7°)- Des réactions de Reformatsky et de Doebner sur des aldéhydes, présentant deux schémas de déshydratation, ont permis d'obtenir des dérivés différents et de tirer d'intéressantes conclusions .

8°)- L'étude systématique de la réaction de Stobbe sur l'aldéhyde α -naphtoi'que, en fonction des agents alcalins de condensation a permis de constater la formation d'acide itaconique et d'acide fulginique . Ce dernier est caractérisé sous forme de son anhydride très intéressant au point de vue spectral . Il reste encore des dérivés secondaires à identifier , cette réaction étant très complexe .

9°)- La même condensation de Stobbe effectuée sur l' α -acétyl-naphtalène montre une production à peu près totale d'acide itaconique correspondant , constant probablement sous deux formes stéréoisomères . L'une se décarboxylant d'une façon inattendue en milieu alcalin , l'autre donnant un résultat négatif à la décarboxylation classique (Johnson) en milieu acide .

10°)- La préparation de l'acide α -naphtyl-pyruvique et de ses dérivés nous a permis de généraliser la méthode appliquée lors de la synthèse de l' α -naphtyl-acétaldéhyde . Cet acide contrairement à son homologue benzénique est stable avec le temps et se présente sous forme cétonique . Il donne cependant un dérivé acétylé . Cet acide est très intéressant au point de vue hormonal. Plusieurs mécanismes d'action peuvent être envisagés.

11°)- Une étude des courbes d'absorption ultra-violette des acides préparés a permis de mettre en évidence l'influence sur la longueur d'acide du maximum, de groupements tels que :



La substitution du carbone vicinal du noyau produisant une courbure de la molécule empêche par effet stérique tout couplage. Seul le chromophore naphtalène apparaît . Par contre, sur d'autres dérivés les effets d'addition ou d'inhibition partielle de la conjugaison sont observés.

12°) - Les résultats biologiques font apparaître dans un champ d'investigation limité l'influence de la chaîne latérale sur les acides de structure voisine de celle de l'acide α -naphtyl-acétique. Nos conclusions rejoignent celles d'un auteur travaillant sur la série benzénique de dérivés comparables aux nôtres. On peut formuler les conclusions suivantes :

- l'allongement de la chaîne saturée affaiblit l'activité phytohormonale.
- l'introduction d'une double liaison exalte cette activité dans certaines conditions.
- la présence d'un groupement carbonyle conserve une activité presque identique à celle de l'acide α -naphtylacétique mais en introduisant un certain retard.
- la substitution par des groupements aliphatiques, carboxyliques ou hydrophyles ne conserve que les propriétés négatives des phytohormones, les propriétés positives étant très affaiblies, ou même complètement annulées.

13°) - Enfin nous avons préparé au cours de ce travail un certain nombre de corps non encore décrits :

α -naphtylbutanone 2.
 $(\alpha$ -naphtyl)I propanol 2 et phényluréthane.
 $(\alpha$ -naphtyl)5 pentadiène 2-4 α -ique-I.
 acide $(\alpha$ -naphtyl)4 méthyl 4 crotonique.
 acide $(\alpha$ -naphtyl)4 méthyl 3 crotonique et isocrotonique.
 $(\alpha$ -naphtyl)5 hexadiène 2-4 α -ique.
 acide α -naphtylpyruvique, esters méthylique et éthylique, acétate, phénylhydrazone de l'ester méthylique.
 $(\alpha$ -naphtylméthylène)4 dioxo 2-5 $\angle$ 3 imidazoline.
 acide $(\alpha$ -naphtyl) 4 méthyl-3-butérique.

tandis que les dérivés suivants étaient préparés par une voie nouvelle :

α -naphtylacétaldéhyde.
 α -naphtylacétone.
 $(\alpha$ -naphtyl)I propène I.
 acide α -naphtylisocrotonique, ou vinylacétique.
 acide $(\alpha$ -naphtyl)3 méthyl 2 acrylique.

-- TABLE DES REFERENCES --

- (1)-J. Angyal , Morris , Tetaz et Wilson- J.Chem.Soc.London 1950
p. 2141-2145
- (2)-Apitzsch- Ber.Deutsch. Chem. Ges. 1905, 38 , 2897
- (3)-Arbenz - Ann. der Chemie 1904, 333, 228
- (4)-Baddley - J. Chem.Soc. Supplementary Issue N°1 1949, p.99-103
- (5)-Banchetti - Gazz. Chim. Ital. 1939, 69, 398-405
- (6)-H. Barrera di Costa - Ann. de Chimie 1949 (12), 4 , 84-132
- (7)-Berton - Rev. Gén. des Sciences pures et Appliquées 1950, 57
N° 9 et 10, 219 -236 .
- (8)-Mlle D. Billet - Bull.Soc.Chim. 1949, 16 5ème série, 297-321
- (9)-Boysen-Jensen - Ber.Bot.Ges. 1910, 28, 118
- (10)-von Braun et Nelles - Ber.Dtsch Chem. Ges. 1933, 66 , 1464
- (11)-O.A. de Bruin - "Recherches dans le domaine des substances de
croissance" 1949, Utrecht, 75 pages .
- (12)-Caille - C.R. Ac.Sc. 1911, 153 , 393
- (13)-Claisen - Org.Reactions. vol. I, p.234
- (14)-Darzens - C.R. Ac.Sc. 1907, 145, 1342
- (15)-Dieckmann - Ber. Dtsch Chem. Ges. 1917, (2), 50 , 1386
- (16)-Doebner - Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1900, 33 , 2140
- (17)-Erlenmeyer - Ann.der Chemie 1892, 271 , 173
- (18)-Ferguson - Chem. Reviews 1946 , 38 , 227
- (19)-Fischer et Schmitz - Ber. Dtsch Chem. Ges. 1906(2), 39, 2211
- (20)-Fittig et Jayne - Ann. der Chemie 1883, 216 , 97
- (21)-Fournier - Bull.Soc.Chim. 1909 (4), 5, 923
- (22)-Frichter - J. für Prakt. Chemie 1906 (2), 74, 339
- (23)-R. Gautheret - "La culture des tissus" NRF Gallimard
et Bull.Soc.Chim.Biol.
1942, 24, 13-41
- (24)-Gandini - Atti. Acad.ligure Sci.(Pavie) 1949, 5 , 295-315
- (25)-Mlle Hemmerlé - Ann. de Chimie- 1917,(9), 7 , 226-276 (231 à 233)
- (26)-Herbst et Manske - Org.Synth. 1936, 16 , 47
- (27)-Jacques et Horeau - Bull.Soc.Chim. 1950, 17 5ème série, 518
- (28)-W. Johnson, J.Petersen et W. Schneider - J.Am.Chem.Soc. 1947,
69 , 74-76
- (29)-P. Karrer, A. Geiger , A.Ruegger et G. Schwab - Helv.Chim.Acta
1940 , 23 , 586
- (30)-Kikkaji - Bio. Z. 1911, 35 , 57- 87
- (31)-Knoevenagel - Ber. Dtsch Chem. Ges.1898, 31 , 2598
- (32)-Koepfli , Thimann et Went - J. Biol. Chem. 1938, 122 , 763
- (33)-Kögl , Haagen-Smit et Mlle Erxleben- Z. Physiol.Chem. 1933, 214 ,
241-262 et 1933, 216, 31-44
- (34)-Kon et Nargund - J. Chem. Soc. 1932, p. 2451

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	6
HISTORIQUE	7
CHAPITRE I - Matières Premières	9
CHAPITRE II - Acides éthyléniques à chaîne droite	22
CHAPITRE III - Acides à chaîne éthylénique substituée..	35
1°) Substituants aliphatiques	35
2°) Diacides à chaîne latérale éthylénique	44
3°) Acide renfermant un groupement cétoénolique sur la chaîne latérale..	52
CHAPITRE IV - Acides à chaîne latérale saturée.....	56
CHAPITRE V - Etude spectrale de quelques acides α -naphtylaliphatiques	59
CHAPITRE VI - Considérations sur l'action physiologique de quelques acides α -naphtylaliphatiques	66
PARTIE EXPERIMENTALE	77
CONCLUSIONS GENERALES	93
TABLE DES REFERENCES	97

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

.....

UNE NOUVELLE METHODE DE SEPARATION DES SUBSTANCES

ORGANIQUES : LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE LIQUIDE

OU METHODE DES CONTRE - COURANTS DE CRAIG .

Lu et accepté :

Membres du Jury

MM . M. Prettre

Ch. Mentzer

J. Colonge

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences
de LYON

R. DOUIN

Vu et permis d'imprimer
LYON le 12 Avril 1951

Le Recteur
Président du Conseil de l'Université

ALLIX

